

47
1965
Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

THESIS

WURZBURG

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER MILCHSÄURE- UND
CITRONENSÄURE- UND CALCIUMAUSSCHIEDUNG DURCH
ORALE ZUFUHR VON MILCHSÄURE UND CITRONENSÄURE
BEI GESUNDEN UND NIERENSTEINTRÄGERN

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Klaus Rager

aus Ludwigshafen

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Würzburg 1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Wachsmuth

ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG DER MILCHSÄURE- UND
CITRONENSÄURE- UND CALCIUMAUSSCHIEDUNG DURCH
ORALE ZUFUHR VON MILCHSÄURE UND CITRONENSÄURE
BEI GESUNDEN UND NIERENSTEINTRÄGERN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Klaus Rager
aus Ludwigshafen

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr. H. du Mont

Korreferent: Professor Dr. W. Wachsmuth

Tag der Promotion:

16. 12. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

MEINER MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Geschichtlicher Überblick

Steinzusammensetzung

Theorien der Harnsteinentstehung

I. Kausalgenese

II. Formalgenese

Stoffwechsel von Milchsäure, Citronensäure und Calcium

Prophylaxe

Retrograde Auflösung

Milchsäure im Harn

Citronensäure im Harn

Methodik

Wirkung oraler Lactatzufuhr bei Gesunden

I. Die Milchsäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr

II. Schwankungen der Milchsäureausscheidung im Laufe des Tages 51

III. Beobachtungen über einen Zusammenhang von Tageszeit und Lactatausscheidung 58

IV. Beziehungen des p_H zur Lactatausscheidung 59

Wirkung oraler Citronensäurezufuhr bei Gesunden 60

I. Die Citronensäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen 60

II. Schwankungen der Citronensäureausscheidung im Laufe des Tages 66

III. Beziehungen zwischen der Tageszeit und der Citronensäureausscheidung 76

IV. Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Citronensäure und der von Natrium, Kalium und Calcium 76

V. Beziehungen des p_H -Wertes zu der Citronensäureausscheidung 78

VI. Das Verhältnis von Citronensäure zu Calcium im Harn bei Gesunden 79

	Seite
Wirkung oraler Lactatzufuhr bei Steinträgern	80
I. Die Lactatausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen	80
II. Die Konzentration von Lactat im Serum vor und nach oraler Zufuhr	83
III. Schwankungen der Lactatausscheidung im Laufe des Tages	86
IV. Lactatbestimmung bei Patienten ohne Stein	88
V. Lactatbestimmung bei einer Patientin mit Nierenfistel an getrennten Harnen der beiden Nieren	90
VI. Unterschiede der Lactatausscheidung im Harn und der Lactatkonzentration im Serum bei steinkranken Frauen und Männern	92
Wirkung oraler Citronensäurezufuhr bei Nierensteinträgern	94
I. Die Citronensäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen	94
II. Die Citronensäureausscheidung bei Patienten, die kein Steinleiden hatten, vor und nach oraler Citronensäurezufuhr	100
III. Schwankungen der Citronensäureausscheidung im Laufe des Tages	102
IV. Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Citronensäure und Natrium, Kalium und Calcium	106
V. Beobachtung der Citronensäureausscheidung über mehrere Tage	110
VI. Veränderungen des p_H	112
VII. Unterschiede der Citronensäureausscheidung bei steinkranken Männern und Frauen	112
VIII. Das Verhältnis von Citronensäure zu Calcium im Harn bei Steinträgern	113
Berechnung der mittleren Abweichung der Extinktionen	114
Diskussion	115
Zusammenfassung	118
Literaturverzeichnis	119

GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK

Steinleiden, die seit altersher dem Menschen bekannt sind, gehören wohl zu den quälendsten, weil jahrzehntelang anhaltenden und früher wegen unzureichender ärztlicher Hilfe kaum zu behebenden Erkrankungen. So wird in einem frühgeschichtlichen ägyptischen Papyrus über die weite Verbreitung von Harnsteinen berichtet und empfohlen, einen chirurgischen Eingriff - eine Blasensteinoperation durch Dammschnitt - durchzuführen. Diese in der alten Welt überall viel geübte handwerkliche Behandlungskunst, die in Variationen (Steinzertrümmerungen) von Rufus und Ammonius u. a. bis ins hohe Mittelalter beibehalten wurde, führte bei Überstehen des Eingriffs mindestens zu einer Blasenfistel.

Gedanken zur Genese der Steine wurden erstmals von Hippokrates dargelegt. Ganz auf die philosophische Richtigkeit seiner Gedanken bauend, gibt er Anweisungen, wie durch eingenommene Mittel und in die Blase gegebenen Injektionen der Stein zur Auflösung gebracht werden könnte.

Mit A. v. Heyde, der 1684 eine Gerüststruktur jedes Steines nachwies, begannen die naturwissenschaftlichen und medizinischen Forschungen hinsichtlich Entstehung, Aufbaumodus, Eigenschaften der Matrix und mineralischer Bestandteile der verschiedenen Steine in den ableitenden Harnwegen und die überaus zahlreichen Vorschläge zur Lyse und Prophylaxe.

STEINZUSAMMENSETZUNG

HELLER teilte 1860 die Steine nach ihrem Anionenteil in Phosphat-, Oxalat-, Urat- und Carbonatsteine ein, worauf die heute noch vielfach in Gebrauch befindliche Benennung zurückgeht. 1926 stellte MANDL fest, daß die Kationen, insbesondere das Calcium, eine sehr große Bedeutung haben. So ist Calcium in den meisten Steinen enthalten. Die

Mineralogen fanden elf verschiedene kristalline Komponenten in Steinen, darunter zwei Calciumoxalate und sechs Calciumphosphate. Hierher gehören Whewellit, Weddelit, Brushit, Whitlockit, Hydroxylapatit, Caronapatit, Struvit und Calciumsulfat. Besonders zu erwähnen sind die Tripelphosphatsteine ($\text{MgNH}_4 \cdot \text{PO}_4 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$), die in Form des Struvit vorliegen (v. d. VUURST DE VRIES). Außerdem kommen Harnsäure und Urate vor und reine Eiweißsteine aus Cystin und Xanthin. Viele andere Elemente wurden in Steinen nachgewiesen. Fast alle Steine enthalten ein Gerüst aus Eiweißmatrix. Sie macht etwa 2,5 % des Steingewichts aus und ist in allen calciumhaltigen Steinen gleichmäßig verteilt (BOYCE). Histochemisch bestehen sie, außer aus mineralischen Bestandteilen, aus Mucoprotein und Mucopolysacchariden. Galaktose und Hexosamin sind vor allem der Kohlehydratanteil der Matrix, im Proteinanteil der Matrix sind Threonin, Leucin, Serin, Glycin, Lysin, Arginin und Thyrosin nachgewiesen.

SCHULTHEISS definierte 1950 den Harnstein folgendermaßen: Im Gegensatz zum Sediment eine aus dem Harn im Innern des uropoetischen Systems auftretende feste Phase, die irreversibel ist und sich aus einem oder mehreren Steinbildnern und einer Gerüstsubstanz zusammensetzt.

THEORIEN DER HARNSTEINENTSTEHUNG

Bei der Untersuchung der Ätiologie eines Krankheitsgeschehens muß man immer zwischen der Formalgenese und der Kausalgenese unterscheiden. Die Kausalgenese kann nur dann sicher und genau erfaßt werden, wenn die Formalgenese hinreichend bekannt ist. Die Pathogenese der Harnsteine, insbesondere der Nierensteine, ist jedoch keineswegs klar. So daß alle Erkenntnisse der kausalen Entstehung von Harnsteinen als Theorien angesprochen werden müssen.

I. KAUSALGENESE

Als Ursachen des Harnsteinleidens werden allgemeine und lokale Faktoren angesprochen. Bekannt oder diskutiert werden in diesem Zusammenhang

- 1.) Stoffwechselstörungen im Gesamtorganismus
- 2.) Fehl- oder Mangelernährungen
- 3.) neurogene Theorie
- 4.) Funktionsstörungen der Tubuluszellen
- 5.) lokale Mißbildungen oder Infektionen der Harnwege.

Allgemein ist zur Steinbildung eine Noxe und eine steinbildende Substanz nötig. Wird eine der beiden Ursachen ausgeschaltet, so sistiert die Steinbildung (BROSIG, KLOSTERHALFEN).

1.) Stoffwechselstörungen im Gesamtorganismus. - Bekannt ist das Auftreten von Harnsteinen bei Hyperparathyreodismus. 3-12 % aller Patienten mit calciumhaltigen Steinen zeigen einen Hyperparathyreodismus, wobei vermehrt Calcium aus dem Knochen im Serum vorhanden ist und bei Übersteigen einer Konzentration von 7 mg% im Serum, welcher Wert die Nierenschwelle für Calcium darstellt, in der Niere ausgeschieden wird. Die Steinbildung bei Hyperparathyreodismus (McINTOSH, PARADE) oder bei Mobilisierung der Knochensubstanz bei destruierenden Knochenprozessen, Entmineralisation bei Acidose geht ebenfalls mit einer Erhöhung des Calciumspiegels im Serum einher und so wird vermehrt Calcium im Urin ausgeschieden. Alkalose, renale Durchblutungsstörungen, renale Kollagenosen, tubuläre Nephropathien, Pyelonephritis, idiopathische Hyperkalkämie und Harnsäureidiathese sind oft mit Harnsteinen vergesellschaftet und dies zeigt deutlich, daß allgemeine Stoffwechselstörungen oder -veränderungen als Ursache in Betracht kommen. Man müßte annehmen, daß bei einer allgemeinen Stoffwechselstörung die paarigen Nieren gleichmäßig befallen werden. Dies ist jedoch nur in 20 % der Fälle so (GROSSMANN). Somit kann eine allgemeine Stoffwechselstörung nicht die alleinige Ursache des Harnsteinleidens sein. Bei sämtlichen erwähnten Grundkrankheiten müssen

auch noch zusätzlich pathologische Übersättigung und Instabilität und Kristallisationszentren im Harn entstehen, ehe sich Steine bilden (DULCE).

2.) Fehl- oder Mangelernährung. - Ob die Ernährung als Ursache der Harnsteinkrankheit eine Rolle spielt, ist immer wieder umstritten worden. Ernährungsfaktoren können jedoch die Steinbildung begünstigen. Dies schließt man aus Kostgewohnheiten einzelner Länder (mit häufiger Steinbildung) und einzelner Steinträger. So berichtete RAËÎË aus Dalmatien von dem endemischen Auftreten von Steinen, besonders bei Kindern, welches seine Ursache in der unzweckmäßigen und flüssigkeitsarmen Ernährung hatte. Daraus ergibt sich, daß eine Ernährung, die arm an Vitaminen, Mineralien und Flüssigkeit ist, die Bildung von Harnsteinen begünstigt. Ein einzelner Ernährungsfaktor wird als nicht ausreichend für die Steinbildung betrachtet, es kommt dagegen auf das Zusammenwirken mehrerer Einzelfaktoren an. Es ist damit jedoch keineswegs nachgewiesen, daß die Fehlernährung schlechthin Ursache der Steinbildung ist. Die adaptiven Stoffwechselvorgänge des Organismus werden für das Auftreten von Harnsteinen in erster Linie verantwortlich gemacht (DULCE). Die Ernährung wird also bestenfalls die Steinbildung begünstigen, jedoch nur in extremen Fällen als alleinige Ursache anzusehen sein. Deswegen sollte eine Diät nur die Kristallisationsbereitschaft des Harnes herabsetzen und gleichzeitig den Organismus mit allen nötigen Aufbau-, Betriebs- und Wirkstoffen versorgen.

HIGGINS beobachtete bei Ratten unter einer Vitamin-A-Mangel-Diät das Entstehen von Harnsteinen, die sich nach Vitamin-A-Zufuhr wieder auflösten. Trotz der großen Hoffnungen, die man auf diese Entdeckung setzte, zeigte sich in der klinischen Erprobung kein Erfolg in der Auflösung von Harnsteinen. Ein Vitamin-A-Mangel kann höchstens die Steinentstehung fördern (HELLERSTRÖM, BAKER), jedoch wurde auch dies bestritten (SCHNEIDER).

Da während und nach dem letzten Krieg praktisch keine Harnsäuresteine aufgetreten sind, kann man daraus schließen, daß bei Purinmangel in der Kost diese Steinsorte selten ist (duMONT). Ebenso fördert die

"Säure-Asche-Diät" die Harnsäuresteinbildung, da dadurch die Oxalsäure erhöht ist. Die Oxalsäure entsteht endogen durch Irrwege des Stoffwechsels und stammt aus der Nahrung.

Bei einer durchschnittlichen Ernährungsform werden täglich etwa 500-800 mg Calcium aufgenommen, das vorwiegend an Eiweiß und organische Säuren gebunden vorliegt, wogegen $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCO_3 und $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ in der Nahrung nur in geringer Menge enthalten sind. Die ursprüngliche Form der Calciumaufnahme hat jedoch wenig Bedeutung, da Calcium, selbst teilweise aus Calciumoxalat, in CaCl_2 umgewandelt wird. Davon werden etwa 20 % resorbiert und die restlichen 80 % sofort wieder mit dem Darm ausgeschieden. Verbessert wird die Calciumresorption mit Citronensäure, da Calcium als Komplex mit Citronensäure seinen Kationencharakter verliert und auch in alkalischen Darmals Teil eines komplexen Anions die Darmwand passiert (ROMINGER). Calcium wird desto besser resorbiert, je weniger PO_4 sich im Darm befindet (HOWARD und HOPKINS). Eine ungünstige Calciumresorption entsteht jedoch nur bei Fehlen von Vitamin D (ALBRIGHT und Mitarbeiter). Nicht nur diese Überlegungen zeigen, daß durch eine Calciummangeldiät Steine nicht verhindert werden, sondern auch die Beobachtung, daß calciumhaltige Steine unter solch einer Mangeldiät entstehen können, da durch Calciummobilisation im Knochen täglich 300-400 mg Calcium ausgeschieden werden. HAMMERSTEN zeigte, daß Magnesium die Löslichkeit im Harn von Calciumoxalat, Calciumphosphat und Harnsäure bessert. Zudem soll Magnesium die Harnausscheidung endogener Oxalsäure vermindern. Dieses Mineral ist in der Nahrung oft zu wenig enthalten, und im Tierversuch konnte magnesiumhaltige Kost experimentell erzeugte Steine verhindern. duMONT und NOWAK konnten zeigen, daß das Magnesium aus einem natürlichen Mineralwasser vollständig resorbiert und im Harn ausgeschieden wird. Dabei wird im Harn das Mg:Ca-Verhältnis zugunsten des Magnesiums verschoben und die Löslichkeit von Calciumoxalat verbessert.

3.) Neurogene Theorie. - BOSHAMMER versuchte in seiner neuro-

genen Theorie der Steinentstehung zu beweisen, daß die Steine durch einen Zustand der Übererregtheit des Sympathicus entstehen. Er ging dabei von der Beobachtung LOHMEYERs aus, daß Nierensteine bei Rückenmarksverletzungen nur entstehen, wenn die Schädigung in Höhe von T_9-L_1 stattfindet. Bei Verletzungen unterhalb L_1 erhält man ebenfalls eine Atonie des Ureters und damit eine Stauung und trotz Infektion nur sehr selten Steine. In diesem Falle entsteht nur eine Pyelonephritis; daraus wird geschlossen, daß eine Infektion alleine für die Steinbildung nicht ausreichend ist. Bei einer Verletzung über T_9 entsteht allein eine Pyelitis.

Durch eine Verletzung zwischen T_9 und L_1 bleibt der Splanchnicus und somit die sympathischen Nerven erhalten. Eine hinzutretende Infektion soll in einer anhaltenden Reizung auf das vegetative Nervensystem die Konkrementbildung beeinflussen. Diese Reizwirkung der Infektion können auch andere Noxen übernehmen.

Die Nierensteinbildung überhaupt soll die Folge eines Erregungszustandes des Splanchnicus sein, nicht nur ein einfaches Überwiegen der sympathischen Innervation. Ebenso wird nach WAWERSIK ein Reiz im Zentralgebiet oder in der Peripherie bei genügender Dauer oder Intensität von eigentümlichen neurodystrophischen Gewebsveränderungen auch fernab vom Ort der Reizwirkung nach Art eines Reflexes von außerordentlicher Latenz und Nachhaltigkeit beantwortet. Häufig resultiert nur ein latenter Reizzustand im Zentrum oder im Reflexschinkel, der erst durch einen weiteren Reiz, den sogenannten Zweitschlag in Gang gebracht wird. Dieser Zweitschlag kann sowohl die afferenten wie auch die efferenten Bahnen oder das Zentrum treffen und den neurodystrophischen Prozeß auslösen. Ein fokaler Infekt kann auch das Zwischenhirn sensibilisieren, woraus dann über eine Sympathicusreizung eine Dyskolloidurie resultiert. Neurodystrophische Abläufe wären Störungen der spezifischen Nierenfunktionen (Anurie) oder eine Durchblutungsstörung (Nekrose). In den leichteren Fällen entsteht Nierensteinbildung. Es kommt zur Vasokonstriktion und dadurch zu

Durchblutungsstörungen und dadurch zur Ausscheidung pathologischen Eiweißes. KORHONES fand in allen Steinen pathologische Eiweiße. Der Mineralstoffwechsel wird nach der sauren Seite verschoben. Die Harnmenge wird verringert (BOSHAMMER). Mit der Unterstützung der sympathisch bedingten Atonie wären alle zu fordernden Elemente für den formalen Steinaufbau gegeben. Idiopathische Steine und rein entzündliche Steine würden so auf der Basis eines latenten Reizzustandes im neurodystrophischen Reflexbogen entstehen durch einen Zweitschlag, der z. B. ein Fokalinfekt wäre. Ein Stein nach ausgiebiger Knocheneiterung wäre ebenfalls nur die Umschaltung eines Reizes auf die Niere. Die seltenen Steine bei Frakturen sollen ebenfalls dadurch entstehen, daß die Fraktur einen Zweitschlag darstellt. Bei anderen osteogenen Steinen wie bei Hyperparathyreodismus greift dieses Krankheitsgeschehen tief in das vegetative Nervensystem ein. Die Zunahme der Konkremeente verlief während der letzten Jahrzehnte wellenförmig ("Steinwellen"). So traten von 1912-1929 Steine der Harnwege nur sporadisch auf, von 1929-1941 und seit Ende des 2. Weltkrieges werden sogenannte "Steinwellen" beobachtet. Diese Zunahme wurde nicht nur in Westeuropa, sondern auch in Südafrika festgestellt.

4.) Funktionsstörungen der Tubuluszellen. - Stoffwechselstörungen der Tubuluszellen, wie sie bei Aminoacidurie und Pyelonephritis beobachtet werden, sind ebenfalls mit Harnsteinen vergesellschaftet.

5.) Lokale Mißbildungen oder Infektionen des Harntraktes. - Als lokale Ursachen sind heute Mißbildungen mit Abflußstörungen ebenso wie die Infektion des Harntraktes anerkannt.

6.) Einfluß der Konstitution. - GRÖNINGER fand ein Überwiegen des pyknomorphen Habitus (nach CONRAD) bei beiden Geschlechtern unter den Steinträgern, während GROSSMANN keine konstitutionelle Bevorzugung fand. Nur für die Cystinsteine kann eine erbliche Anlage angenommen werden. Die Steinverteilung auf der Erde ist fast reziprok zur Kropfverteilung.

II. FORMALGENESE

Zur Zeit werden vor allem zwei Theorien diskutiert:

- 1.) Die Kristallisationstheorie
- 2.) Die Matrixtheorie

EBSTEIN vertrat die Auffassung, daß ein katarrhalischer saurer Schleim die Steinmatrix bildet und so Anlaß zur Steinbildung sei. ASCHOFF, KLEINSCHMIDT und ULTZMANN sahen jedoch in der Steinbildung ein reines Kristallisationsproblem, bei dem die organische Substanz nur sekundär beteiligt ist. Auch heute existieren diese beiden Auffassungen noch in veränderter Form. Die einen sehen die Ursache der Steinbildung im Auftreten pathologischer Proteine, während die andere Gruppe die Steinbildung als ein Kristallisationsproblem betrachtet, doch neigen Kliniker und Forscher immer mehr dazu, ursächlich nicht einen Einzelfaktor, sondern ein Zusammenwirken mehrerer Noxen anzunehmen.

Dazu wurde von KOCH gezeigt, und von HAASE inzwischen bestätigt, daß von Kolloidkörperchen ausgehend im Tierversuch relativ häufig eine Steinbildung über Sphärolithen, Mikrolithen und Makrolithen vonstatten geht, vorausgesetzt, daß Stoffe verfüttert werden, die ein Steinwachstum auslösen. Selbst bei steingesunden Nieren können im Parenchym, nämlich in den Tubuli, diese Vorstufen der Steine mikroskopisch nachgewiesen werden. Das organische Material für den Steinkern wird nach STAEMMLER in sogenannten Steinbildungskrisen - vorübergehenden akuten, toxischen oder ischämischen Schädigungen der Tubulusepithelien - zur Verfügung gestellt.

BOYCE definiert die Steinmatrix als eine Verbindung metachromatischer schwefelhaltiger Mucopolysaccharide mit P.A.S. - positiven (Perjodsäure-Schiff-Reagehz) Mucoprotein. Nach BOYCE entstehen in den Tubuli zuerst Micellen aus Calciumchelate (Calciummucopolysacchariden). Durch Zusammenschluß mehrerer Micellen und Ionenaustausch

von Phosphatiden entstehen dann Steine.

Die Theorie der Harnkolloide ging vor allem von LICHTWITZ aus, obwohl dies EBSTEIN schon 1884 vermutete.

MÖRNER und SCHADE glaubten Stoffe gefunden zu haben, die später vor allem als Chondroitinschwefelsäure und Nucleinsäuren angesprochen wurden, denen sie die Funktion sogenannter Schutzkolloide zuwiesen. Im Harn ist die Konzentration der einzelnen Salze so groß, daß dies in reinem Wasser eine übersättigte Lösung wäre. Eine echte übersättigte Lösung kristallisiert beim Einbringen eines Impfkernes vollständig aus, nicht dagegen der Harn (SCHADE). Die Harnkolloide übernahmen nun die Rolle eines Lösungsvermittlers als Schutzkolloide. Die wichtigste Beobachtung war hier (LICHTWITZ), daß im dialysierten Harn, der aus seinem Ausgangsvolumen wieder eingeengt wird, ein Niederschlag entsteht. Als weiteren Beweis führte LICHTWITZ die Beobachtung an, daß in einem Harn, in dem ein Niederschlag entstanden ist, die Salzkonzentration weit über der echten Löslichkeit der Salze liegt. Die Kolloide sollen die schwerlöslichen Verbindungen an ihrer Oberfläche absorbieren und bei tropfiger Entmischung das Erstarren der flüssigen Tropfen verhindern (HOLTZ). Reagenzglasversuche von TRAUBE, SKUMBURDIS und GOLDBERG versuchten diese Theorie zu stützen, daß ein Schutzkolloidmangel Steinbildung auslöse. Eine Verminderung der Kolloide sollte sich bei vegetabilischer Kost ergeben (EIMER).

Im wesentlichen wurden Nucleinsäure und Chondroitinschwefelsäure als solche Schutzstoffe angesprochen. Nucleinsäuren kommen jedoch im Harn nicht vor, da in der Niere reichlich nucleinsäurespaltende Fermente vorhanden sind. Eine Schutzfunktion (beträchtliche Erhöhung der Löslichkeit) konnte weder für Chondroitinschwefelsäure noch für andere Kolloide nachgewiesen werden (HERRMANN). Durch Versuche von BOYCE und DULCE wird heute diesen Schutzkolloiden jegliche Schutzfunktion abgesprochen. BOYCE und Mitarbeiter fanden nämlich im Urin von Steinkranken 3-13 mal so viel Protein und kolloidale Stoffe, wie in normalen Urin. Er unterscheidet zwischen normalen und

pathologischen Kolloiden. Die pathologischen enthalten Fucose, Mannose und Sialinsäure, die in den normalen Bestandteilen nicht enthalten sind. Diese abnormen Mucopolysaccharide sind besonders bei Hyperparathyreodismus nachweisbar. Nach GRIMES werden beim Hyperparathyreodismus solche Mucoproteine ins Serum abgegeben, die kein Calcium mehr binden können. Nachdem sie aber in die Tubuli gelangt sind, werden sie durch aktive Veränderungen der Tubuluszellen wieder fähig Calcium zu binden.

BUTT und Mitarbeiter sowie STRENGER und SUDMICHT glaubten nach Hyaluronidaseinjektionen eine Erhöhung der Harnkolloide feststellen zu können, die die Oberflächenspannung vermindern. Jedoch nur WOHLZOGEN und BRANDSTETTER fanden daraufhin einen entsprechenden Klärungseffekt im Urin, während von vielen anderen Autoren dieser Wirkungsmechanismus nicht bestätigt wurde (VOIT und HIRSCH, PRIEN, SMIDDY, GIBIAN). RAVICH fand, daß in vielen Fällen eine inverse Beziehung zwischen der Zahl der Kolloidteilchen und der Oberflächenspannung besteht, aber andererseits dies auch oft nicht der Fall ist, so daß die Oberflächenspannung nicht von der Zahl der Kolloidteilchen bestimmt wird.

BOYCE, GARVEY und NORFLEET fanden unter anderem ein negativ geladenes Kolloid, das mit Calcium ausfällt und so die Steinbildung fördert anstatt verhindert.

Der Wert der Schutzkolloidtheorie ist durch die Arbeiten von BOYCE und DULCE fraglich geworden und deshalb wird heute diese Theorie abgelehnt. Der sogenannte Einsalzeffekt spielt wahrscheinlich eine viel größere Rolle für die Löslichkeit der Salze im Urin (MEYER, McGEOWN, HAMMERSTEN, DULCE). Nach DULCE geht die Steinbildung folgendermaßen vor sich: zunächst wird eine fibrilläre Mucoproteinmatrix in den Tubuli gebildet, die eine Kristallisation aus einer instabilen Lösung sensibilisieren kann. Die Instabilität des Harnes wird verursacht durch die Mehrausscheidung von Oxalat, Cystin, Calcium, Ammonium; (nach STAEMMLER fallen schon Kristalloide aus über-

sättigtem Harn aus beim alleinigen Hinzutreten einer Abflußstörung.) FLOCKS fand bei 70 % der Steinträger eine Hypercalciurie, während dies bei Gesunden nur in 6-10 % der Fälle besteht. Diese Tatsache wird jedoch nur als ein begünstigender Faktor und nicht als ein ursächlicher Faktor angesehen. Die Instabilität des Harnes entsteht ebenfalls durch eine p_H -Änderung (alkalischer oder stark saurer Urin) und durch Minderausscheidung kristalloider Lösungsvermittler. Nach LJUNGREN entstehen durch eine metabolische Alkalose (Erbrechen bei Pylorusstenose, übermäßige Alkalienzufuhr) Nierenschädigungen, tubuläre Verkalkungen und eventuell Nierensteine.

SENGBUSCH und TIMMERMANN beobachteten Microsteine von 1-900 μ Größe aus Calciumoxalatdihydrat ohne Gerüstsubstanz als Vorstufe von Oxalatsteinen, auch bei Gesunden, jedoch bei Steinpatienten 100 mal vermehrt. Eine besondere Matrix, die auch im nicht gesättigten Harn Steine bilden kann, ist bis jetzt nicht nachgewiesen worden. Die Steinmatrix, die von den Tubuli abgesondert wird, ist ebenso wie Bakterienhaufen, Epithelschäden, Mikrokristalle und Fremdkörper nur dann als pathologisches Kristallisationszentrum anzusehen, wenn gleichzeitig eine Instabilität und Übersättigung des Harnes vorliegt. Bisher ist nicht erwiesen, daß sich diese Steinmatrix durch Ionenabsorption an dem Steinwachstum beteiligt.

Eine Harnstauung kann das Konkrementwachstum begünstigen, aber nicht formalgenetisch auslösen. So ist die angeborene Pyeloureterostenose, ebenso wie die erworbene, ein prädisponierender und begünstigender Faktor (MICHALOWSKI, MODELSKI).

Bei den am häufigsten vorkommenden Calciumoxalatsteinen (DULCE, PRIEN und Mitarbeiter) spielt die Acidität im Harn pathogenetisch kaum eine Rolle (DULCE), wohl aber die Calcium- bzw. Oxalalmehrausscheidung bzw. teilweise die Minderausscheidung von Magnesiumionen und Citronensäure, die beide als Lösungsvermittler für Calciumoxalat wirken (DULCE, TAUPITZ und SCHWEISFURTH fanden dagegen, daß diese Wirkung der Citronensäure nur bei einem p_H von 7-8 erfolgen

kann; ebenso wird das Wachstum von Phosphat- oder Apatitsteinen in erster Linie vom p_H beeinflusst (ELLIOT, TODD, LEWIS). Bei den $MgNH_4PO_4$ -haltigen Steinen steht die Verschiebung der p_H ins schwach Basische im Vordergrund der Pathogenese. In diesen Fällen kommt dann häufig noch eine Hyperalkämie hinzu und eine Minderausscheidung von anderen Elektrolyten. Wenn Calcium in hoher Konzentration vorliegt, haben nach DULCE die Harnkolloide einen Einfluß auf die Präzipitation, während bei der niederen physiologischen Calciumoxalatkonzentration die Kolloide keinen Einfluß mehr auf die Calciumoxalatausfällung haben. Allerdings war bei der Untersuchung von getrennten Nierenharnen von Steinpatienten der Calciumgehalt gesunder aber steintragender Nieren nicht erhöht, sondern vermindert (duMONT). Nach BOSHAMMER hat das im Tubulus entstehende Mucoprotein eine besondere Affinität zu Calcium mit dem es eine unlösliche Verbindung eingeht und so die Micellen und gleichzeitig den Steinkern darstellt. Die Weiterentwicklung zur Steinmatrix geschieht unter Strukturbildung dieses Mucoproteincalciumchelats, während der kristalline Steinaufbau über einen Ionenaustausch gleichzeitig erfolgt, oder durch Anreicherung von Kationen an ihnen (DULCE). Normalerweise soll das Calcium dem Zugriff dieses Mucoproteins durch Anwesenheit von lyotropen Substanzen entzogen sein. Bei einer Hypercalciurie sind nicht genügend derartige Substanzen vorhanden und es resultiert eine Micellenbildung. BOYCE und DULCE halten dieses Mucoprotein für ein abgewandeltes Sekret der Tubuluszellen, vielleicht aus dem Knochen stammend und durch die Glomeruli gefiltert. SAITO wies den Mucoproteincharakter der KOCHschen Körperchen nach, was für eine Identität der Körperchen mit dem Mucoproteid spricht. Daraus folgt, daß Störungen, die die Bildung dieser KOCHschen Körperchen erzeugen, eine Steinbildung einleiten können, wenn ein gleichzeitiges Calciumangebot vorhanden ist. Nach BOSHAMMER werden durch eine Splanchnicusreizung vermehrt Kolloidkörperchen ausgeschüttet.

v. PHILIPPSBORN sieht dagegen die Bildung von Harnsteinen als

ein Auskristallisieren an, wobei organische Substanz miteingeschlossen wird. Er sieht die Steingenese als eine Syngenese, als eine gleichzeitige Ausscheidung organischer und anorganischer Substanz an und nicht als eine sekundäre Inkrustation eines organischen Gerüsts.

duMONT weist darauf hin, daß für die Steinbildung drei Komponenten wichtig sind, nämlich eine Komponente der Zeit, eine der Stoffe und eine der Oberfläche. Daraus ergeben sich drei Wege der Steinbildung. Das wahrscheinlichste ist, daß Steine auf einem oder gleichzeitig mehreren dieser Wege gebildet werden. Verschiedene Faktoren müssen zur Steinbildung gleichzeitig wirken. Wichtig erscheint eine gute Diurese, ein optimales Verhältnis von resorbierbarem Ca:P:Mg und Vitaminen. Die Wichtigkeit einer gesunden Nierendurchblutung wird betont. duMONT und NOWAK konnten durch Trinken eines magnesiumreichen Mineralwassers das gestörte Molverhältnis von Mg:Ca, das normalerweise bei 2-3 lag, wieder herstellen.

FINLAYSON, VERMEULEN, STEWART sprechen von einer Coprecipitation von Eiweiß und anorganischem Material. Diese sekundäre Inkrustation kann nur bei primärer Ausscheidung von Eiweißsteinen entstehen.

DULCE zeigte, daß eine nahezu quantitative Hemmung der Calciumoxalatausfällung in einem künstlichen Harn entsteht, der alle Kristalloide in physiologischer Konzentration enthält. Fehlt darin jedoch Magnesium, so ist dieser Effekt viel geringer. Läßt man Magnesium und Harnstoff weg, so ist kein fällungshemmender Faktor mehr zu erkennen. So ist bekannt, daß Calcium neben Magnesium nur sehr schwierig quantitativ als Oxalat gefällt werden kann. Magnesiumhaltige Kost konnte im Tierversuch das Auftreten von Steinen verhindern; so ist die therapeutische Wirkung von Mineralwässern nicht nur in ihrer Spülwirkung zu sehen (HOLTZ), sondern auch in Ionengehalt (duMONT und NOWAK). Übermäßige Magnesiumzufuhr kann dagegen wieder Steine erzeugen. Dagegen zeigte weder Hyaluronsäure noch Chondroitinschwefelsäure einen Einfluß auf die Calciumoxalatprecipitation. Die Magne-

siumionen wirken auf Grund von Einsalzeffekten und Komplexbildungen (HAMMERSTEN und KLEMPERER). Die Versuche von LICHTWITZ als Beweis für die Schutzkolloide werden aus versuchstechnischen Gründen abgelehnt. Es ist fragwürdig, den Harn als eine übersättigte Lösung zu betrachten, da die Löslichkeit von Salzen im Harn nicht mit der in Wasser verglichen werden kann. So wird z. B. das Erreichen der Sättigungsgrenze von Calcium verhindert durch komplexe Bindung an Citronensäure.

Man sieht, daß keineswegs einheitliche Auffassungen über die Steinogenese bestehen und bis jetzt ist keine endgültige Klärung erreicht worden. Jedoch kann man zusammenfassend sagen, daß folgende Faktoren bei der Harnsteinentstehung ursächlich oder begünstigend eine Rolle spielen (KASSLER und LINKE):

- 1.) Chronische Schleimhautdefekte der Harnwege (HEUSSER).
- 2.) Bakterielle Infektionen der Harnwege (HEUSSER, FLOCKS, BOSHAMMER).
- 3.) Fokalfekte mit Störungen der nervösen Versorgung und Durchblutungsstörungen der Niere (BOSHAMMER u. a.).
- 4.) Hirn- und Rückenmarksverletzungen (BOEMINGHAUS, BIBUS, STURM).
- 5.) Oligurische Steinbildung durch Hitzeeinwirkung (NIES, PIRACH, BOEMINGHAUS).
- 6.) Änderungen an den Schutzkolloiden und lyotropen Faktoren (BOSHAMMER, HOLTZ, DULCE, SNAPPER).
- 7.) Stoffwechselstörungen einschließlich Hyperparathyreoidismus (FLOCKS).
- 8.) Ernährungsschäden (McCARRISON, HAMMERSTEN).
- 9.) Nierenzirkulationsstörungen (KOCH, BOSHAMMER).
- 10.) Steinbildung durch längere Horizontallage (BIBUS, FLOCKS).
- 11.) Verzögerte Harnentleerung mit Harnrückstauung (GASSER, BRAUNER, BOROS und UNGHVÁRY).

III. SONDERFORMEN DER STEINENTSTEHUNG

GASSER und ZIMPRICH konnten durch Schwamm- und Kathederstückchen, die sie im Tierversuch in die Blase einführten, durch Inkrustation Steine erzeugen. LINDWALL fand in 1/3 der Fälle von Papillennekrose Konkreme, die an dieser Stelle als Fremdkörper wirken, jedoch nur in Anwesenheit von *Bacterium proteus*. STAEMMLER fand als Mitursache bei der Steinbildung, durch Papillennekrose eine Störung im Kalkstoffwechsel. Hier kommt es nach RANDALL auch auf die Größe der primär nekrotischen Herde an.

Die Cystinsteine werden als ein vererbbares familiäres Leiden angesehen. Sie sollen durch Mehrausscheidung von Cystin entstehen durch eine tubuläre Insuffizienz.

BECKER beschrieb das Vorkommen von Steinen aus Bakterien und Eiweiß, BOSHAMMER Steine, die im wesentlichen aus Staphylokokken bestanden, HORSTMANN weiche Harnkonkremente als Amyloidsteine, Fibrinsteine und Bakteriensteine.

THANNHAUSER und KRAUSS beschrieben Eiweißsteine, die schon in den Tubuli, durch das Vorhandensein von Serumeiweiß und Bence-Jones'schen Eiweißkörperchen, ausfallen.

Die Bakteriensteine können durch besonders günstige Vermehrungsbedingungen der Mikroorganismen entstehen, z.B. im gestauten Urin (HRYNTSCHAK).

RANDALL fand submuköse Kalkherde in den Nierenpapillen. Jedoch in fast allen Nieren kommen solche Kalkherde vor (ANDERSON und McDONALD). CARR wies den identischen Aufbau dieser Herden mit Steinen nach. Bei normalem Lymphabfluß werden diese Micellen oder Microlithen abgeschwemmt, während durch die Stauung bei Entzündungen dann Macrolithe entstehen können.

STOFFWECHSEL VON MILCHSÄURE, CITRONENSÄURE UND CALCIUM

1. Milchsäure

Zur Energiegewinnung verstoffwechselt jede Zelle Glucose. Bis jetzt sind zwei Abbauewege der Glucose bekannt: die Atmung mit den Stoffwechselendprodukten H_2O und CO_2 und die Glykolyse, die bevorzugt in neugebildetem Gewebe (Granulationsgewebe und bösartige Tumoren), in Erythrocyten und im embryonalen Gewebe abläuft (BURK), führt zur Milchsäure oder zur Brenztraubensäure. Dies ist fast derselbe Abbaueweg wie die alkoholische Gärung. Solange Brennstoffe und Sauerstoff vorhanden sind, wird die Atmung vor der Glykolyse bevorzugt. 2/3 der Gesamtsauerstoffaufnahme wird in der Oxydation von Intermediaten des Citronensäurestoffwechsels verbraucht (HESS). Der von MARTIUS in seinen wesentlichen Reaktionen entdeckte Prozeß wurde vor allem von KREBS theoretisch formuliert. In diesem Cyclus werden Kohlehydrate, Eiweiße und Fette verbrannt zur Energiegewinnung und um Kohlenstoffeinheiten zu Umbauzwecken zu erhalten. Milchsäure und Brenztraubensäure können als Bausteine im Citronensäurecyclus rückläufig wieder zu Glucose aufgebaut werden. Diese Gluconeogenese ist abhängig vom Spiegel der Glucocorticoide aus der Nebennierenrinde. Auf alle Schädigungen reagieren die Zellen zunächst mit einer vermehrten Glycolyse und es wird in erhöhtem Maße Milchsäure und Brenztraubensäure angehäuft. Dies führt zu einer Acidose, wie wir z. B. bei Beri-Beri, nach Muskularbeit (WOLCOTT und BOYER), Hypothyreose, Vergiftungen durch Schlafmittel und Gase (HESS), durch Sauerstoffmangel und bei dekompensiertem Herzen (GREIF), ebenso bei Hepatitis (LOLL und HIELSCHER) sehen. So berichten BAYLA und BARROW von einer Hemmung der Glycolyse - durch bessere Sauerstoffausnutzung (LOLL und HIELSCHER) - durch adrenocorticale Hormone unter bestimmten Bedingungen.

Milchsäure belastet den Zellstoffwechsel viel stärker als die Endprodukte der Atmung, da die Milchsäure eine 100 mal stärkere Säure

ist als H_2CO_3 . So stellt die Glycolyse mit ihrem Endprodukt der Milchsäure starke Anforderungen an die Zelle zur Aufrechterhaltung des p_H . Aus normalen Organen wird in der Regel keine Milchsäure in das strömende Blut abgegeben, aus malignen Tumoren jedoch eine beträchtliche Menge (WARBURG), die jedoch in kurzer Zeit abgebaut ist, so daß keine Carzinom-Diagnostik möglich ist.

ÖRSKOV konnte zeigen, daß eine enge Relation zwischen dem Blutgehalt an Milchsäure und der zugeführten Nahrung besteht. Wenn die Kost nur aus Kohlehydraten besteht, ist der Milchsäurespiegel während des ganzen Tages hoch, während bei den übrigen Kostformen nur nach starker Fettzufuhr ein erhöhter Milchsäurespiegel zu beobachten ist.

2. Stoffwechsel von D(-)-Lactat.

Da zu den hier unternommenen Versuchen D, L-Lactat verwendet wurde, ist die Verwertung von D(-)-Lactat im Organismus von Interesse. Im Gegensatz zu L(+)-Lactat existiert über D(-)-Lactat eine sehr geringe Literatur. L(+)-Lactat wird in einem wechselnden Prozentsatz zu Glykogen in der Leber aufgebaut (40-95 %). (CORI und CORI.) Nach HOBERMANN und ADAMO werden dabei doppelt soviel Kohlenstoffatome aus dem zugeführten Lactat über die Bildung von intermediären C_4 -Carbonsäuren wie durch direkte Pyruvatphosphorylierung verwertet. Der Stoffwechsel von L(+)-Lactat ist so nicht in allen Details geklärt. Die Kenntnisse über den Stoffwechsel von D(-)-Lactat sind noch geringer und widersprechen sich zum Teil.

a) Resorption

Nach CORI wird D(-)-Lactat zu 75,5 % in den ersten vier Stunden aus dem Darm resorbiert. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist proportional der vorhandenen Menge Milchsäure im Darm; sie verlangsamt sich mit abnehmender Milchsäurekonzentration im Darm. Die Aufnahme erfolgt anscheinend als Diffusionsvorgang.

b) Verwertung im Organismus

DRURY, WICK und MORITA konnten nachweisen, daß bei eviscerierten und nephrektomierten Ratten D(-)-Lactat praktisch nicht umgesetzt wird. MEYERHOF und LOHMANN konnten im Lebergewebe keine Atmungssteigerung nach D(-)-Lactatgaben feststellen im Gegensatz zu einer Atmungssteigerung um 100 % nach L(+)-Lactat. Dagegen wird nach PHATAK D(-)-Lactat bei Hunden, Kaninchen und Ratten gut verwertet, d. h. es erscheint als Glykogen in der Leber. Ebenso konnten HOBERMANN und ADAMO in einer neueren Arbeit feststellen, daß eine signifikante Menge D(-)-Lactat in der Leber eingebaut wurde. Nach BUCHWALD, CORI und FISCHER wird bei lebenden Kaninchen nach D(-)-Lactat eine Atmungssteigerung festgestellt, die allerdings nur 1/4 des Mehrverbrauchs an O₂ von L(+)-Lactat entsprach. Nach BRIN, OLSON und STARE hatten verschiedene Gewebe die Fähigkeit, D(-)-Lactat zu oxydieren, teils ebenso gut wie L(+)-Lactat (Enten- und Rattenherz), teils nur 2/3 so gut (Rattenhirn) und 1/3 so gut wie Rattenleber wie L(+)-Lactat! Bei höheren Konzentrationen wird das zugeführte Substrat bevorzugt verwertet. Obwohl für die Oxydation von D(-)-Lactat über Pyruvat und den Tricarbonsäurecyclus zu CO₂ eine Milchsäureracemase angenommen und verantwortlich gemacht werden könnte, erscheinen im Hinblick auf die hohe Geschwindigkeit, mit der D(-)-Lactat im wesentlichen ohne Oxydation verwertet wird, noch zusätzliche Abbau- und Umwandlungsreaktionen verantwortlich (BRIN, OLSON und STARE). In Kaninchenmitochondrien wurde von TUBS und GREVILLE eine D(-)-Lactatdehydrogenase nachgewiesen, welche D(-)-Lactat zu Brenztraubensäure oxydiert.

c) Ausscheidung

Besonders wichtig erscheinen im Zusammenhang mit dieser Arbeit die Ergebnisse von PHATAK, nach denen keine merklichen Mengen D(-)-Lactat im Harn ausgeschieden werden. Ebenso wird nach CORI und CORI D(-)-Lactat nicht im Harn ausgeschieden.

3. Citronensäure

Citronensäure ist ein Zwischenprodukt im Abbau von Acetyl-CoA-Stücken, die zunächst an Oxalessigsäure kondensiert werden. Citronensäure kommt in allen Geweben vor (THUNBERG), und hat im Blut eine Konzentration von 2 mg% (ÖSTBERG). Trotz dieser niedrigen Konzentration wird in Folge der hohen Umsatzgeschwindigkeit eine beträchtliche Menge Citronensäure gebildet. So zeigten BREUSCH und TULUS, daß 1 kg Leber in 1 Stunde 7, 5-8 g Citronensäure verarbeiten kann, während 1 kg Muskulatur in 1 Stunde 4, 7 g Citronensäure umsetzt. Normal wird etwa 0, 2-1, 0 g Citronensäure - im Mittel 678 mg - im Harn täglich ausgeschieden (YARBRO), bei Überladung des Organismus vermehrt als Alkalicitrat (ÖSTBERG).

Nicht ganz geklärt ist die Rolle der Citronensäure bei der Calciummobilisierung. Citronensäure wird möglicherweise unter dem Einfluß von Parathormen und von Vitamin D im Knochengewebe gebildet. Ein Calcium-Citronensäurekomplex scheint bei der Mobilisierung des Knochencalciums und für die Überführung des Calciums vom Gewebe zum Blut von Bedeutung zu sein (WHITCHEAD und BEALE). Daneben scheint auch eine erhöhte Milchsäurebildung aus Brenztraubensäure im Knochen vorzuliegen (ASTWOOD). Ob die Anreicherung von leicht löslichem Calciumcitrat bzw. -lactat im Knochen unter der Einwirkung von Parathormon für die Erhöhung des Calciumspiegels bei Hyperparathyreodismus genügt, ist noch fraglich.

DICKENS zeigte, daß Knochen bis zu 1 % Citronensäure enthalten, THUNBERG fand dies sogar in Vogeleierschalen. Daß diese sehr leicht oxydable Substanz hier vorkommt ist sehr überraschend und dies deutet darauf hin, daß Citronensäure eine biologische Funktion in der Neubildung und Auflösung von Salzen im knöchernen Gewebe haben könnte. Die Zusammensetzung von Verbindungen aus Calcium, Phosphor und Kohlensäure ist dieselbe im Knochen und in anderen Konkrementbildungen im Organismus. So ist in den Konkrementen auch Citronensäure enthalten. KUYPER zeigte, daß Citronensäure quantitativ von

Calcium und Phosphat in einem schwach alkalischen Milieu ausgefällt werden kann. POLLACK konnte Steine erzeugen durch Verfüttern von CaCO_3 . Hierbei war ein besonders hoher Citronensäuregehalt in den Steinen festzustellen, insbesondere bei jungen Versuchstieren, bei denen ein hoher Citronensäurestoffwechsel in der Niere besteht (MÄRTENSON). Andererseits konnte HAMMERSTEN zeigen, daß Citronensäure die Löslichkeit von Calciumoxalat und Calciumtriphosphat erheblich steigert.

MÄRTENSON zeigte, daß die Niere eine große Fähigkeit hat Citronensäure im Urin zu konzentrieren, was jedoch von der Höhe des Citratgehaltes des Serums abhängig ist. Daneben geht in der Niere eine beträchtliche Citratoxydation vonstatten.

Citronensäure hat einen besonders günstigen Einfluß auf die Calciumresorption (ROMINGER). Die beobachtete Wirkung beruht wahrscheinlich auf der Fähigkeit mit Calcium Komplexe zu bilden. Auf Grund der Entstehung dieser komplexen, schwachionisierten, löslichen Calciumcitronensäureverbindungen wird vermutet, daß Calcium und Citronensäure sich bei der Ausscheidung durch die Niere beeinflussen. Die Citronensäureausscheidung im Harn ist vermindert bei Diabetes mellitus mit Acidose, Urämie und schweren Nierenkrankheiten (ÖSTBERG).

4. Calcium

Über ein kg Calcium ist im Skelett enthalten als Calciumphosphat, Carbonat und Hydroxylapatit. Dies ist in den Mucopolysacchariden in der Grundsubstanz abgelagert und kann bei Bedarf mobilisiert werden (Parathormon, geringe p_{H} -Änderung des Blutes).

Der Erwachsene nimmt täglich etwa 500-800 mg Calcium auf, vorwiegend an Eiweiß und organische Radikale gebunden. Die Resorption im Darm wird durch drei Faktoren bestimmt: 1.) Grad der Ionisation der Calciumverbindung. 2.) p_{H} im Dünndarm. 3.) Vitamin D-Konzentration. Das Calcium wird durch die Salzsäure des Magens zum allergrößten Teil in CaCl_2 übergeführt, selbst ein Teil des Cal-

ciumoxalats. So hat die ursprüngliche Form der Calciumaufnahme keine Bedeutung. Im Darm ist die Resorption im sauren Milieu besser, deswegen erfolgt die größte Calciumresorption im Duodenum. Etwa 80 % des zugeführten Calciums werden nichtresorbiert, zusätzlich werden etwa 5 % des zugeführten Calciums im Dickdarm wieder ausgeschieden (HUNGERLAND).

Oxalsäure und Phytinsäure (Hexaphosphorsäure des Meso-Inosits) hemmen die Calciumresorption. Calcium wird desto besser resorbiert, je weniger PO_4 im Darm vorhanden ist (HOWARD, HOPKINS). Eine ungenügende Calciumresorption entsteht nur bei gleichzeitigem Fehlen von Vitamin D (ALBRIGHT und Mitarbeiter). Werden die Fette durch eine Dünndarmstörung nicht resorbiert, so erscheint Calcium als Kalkseife im Stuhl. Calcium gehört zu den Schwellensubstanzen, befindet es sich unter 7 mg% im Blute, so wird es im Harn nicht mehr ausgeschieden (Sulkowitchprobe).

Die wichtigste Calciumstoffwechselstörung wird durch einen Vitamin-D-Mangel bedingt. Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus führen zu einer vermehrten Phosphatausscheidung im Urin, zu Hypphosphatämie und später zu einer Hypercalcämie. Es wird auch vermehrt Calcium im Urin ausgeschieden.

PROPHYLAXE

Eine Steinprophylaxe zu treiben, wird erst möglich, wenn die kausale Steingenese bekannt ist, jedoch besteht trotz zahlreicher Tierexperimente gerade darüber noch keine völlige Klarheit.

Die wesentlichsten Punkte, an denen eine Steinprophylaxe einsetzen kann, sind durch die hypothetischen Überlegungen aufgrund von Experimenten und klinischen Erfahrungen gegeben:

- a) Flüssigkeitszufuhr
- b) Ausschaltung von Steinkrisen

- c) Erhöhung der Schutzkolloide
- d) p_H -Beeinflussung
- e) Infektbekämpfung
- f) Verminderung der Ausscheidung steinbildender Ionen im Harn (Ca^{++} , Phosphat, Oxalat, Urat, Cystin).
- g) Vitaminzufuhr
- h) Steinauflösung durch perorale Mittel.

a) Flüssigkeitszufuhr. - Eine Flüssigkeitsaufnahme, die eine tägliche Diurese von über 2000 ml gewährleistet, wird von SNAPPER und vielen anderen empfohlen. Das spezifische Gewicht soll bei Steinträgern unter 1010 gehalten werden, da bei dieser Konzentration nur selten Niederschläge beobachtet werden (BRANDESKY, CHUTE, COUMEL und BAYLON). BOEMINGHAUS wendet jedoch dagegen ein, daß durch die reichliche Flüssigkeitsausfuhr der normale Säure- und Kolloidgehalt des Harnes abnimmt und eine u. U. gewünschte Ansäuerung des Harnes erschwert wird. Deshalb lehnt er Trinkkuren bei Phosphat- und Carbonatsteinen, die leichter in alkalischem Milieu entstehen, ab. Er fand sogar bei diesen Steinsorten durch Dursten und Ansäuern ein Zerfallen lockerer Steine. Er empfiehlt das Trinken von destilliertem Wasser (weil das nicht wie Mineralwässer steinaufbauende Stoffe enthalte) besonders bei Urat- und Oxalatsteinen. GROVE und Mitarbeiter fanden bei Ratten im Tierversuch keine Steinbildung bei Trinken großer Flüssigkeitsmengen. Es wurde jedoch berechnet, daß der Mensch im Vergleich zur Ratte - unter Berücksichtigung des Körpergewichts - 15 l täglich trinken müßte, um eine entsprechende Flüssigkeitszufuhr zu erhalten.

b) Steinkrisen. - Als Steinkrisen werden funktionelle Zustände der Niere angesehen, die günstige Voraussetzungen zur Bildung von Harnsteinen darstellen. Man versucht zur Ausschaltung von Steinkrisen

die Durchblutung der Niere zu fördern, die Diurese zu verbessern, die Löslichkeit der Harnsalze zu steigern bzw. deren Ausscheidung zu verhindern. Die angewandten Mittel bestehen im wesentlichen aus Rubia- und Convallariaglykosiden.

KOCH und BOSHAMMER beobachteten, daß Convallaria majalis Steinkrisen nach experimenteller Durchblutungsstörung (und nach Sulfothiazolgaben (MÜLLER)) zu unterbinden fähig ist. Durch das Convallariatoxin (WILD und Mitarbeiter) wird die Nierendurchblutung verbessert, die Diurese gefördert und die Nierenclearance angehoben.

Solidago virgaurea (Goldraute) wird bereits von RANDENSACH als vorzügliches Nierenmittel genannt. Die enthaltenen Flavone und Saponine erhöhen die Glomerulusfiltration (HAMEL und GNECKOW).

c) Erhöhung der Schutzkolloide. - HIRSCH und VOIT konnten durch Periston N (Polyvinylpyrrolidin) bei Gesunden den "Schutzkolloidgehalt" (Kongorubinprobe) erhöhen. Die Steinbildung durch Sulfonamidgaben bei der Ratte im Tierversuch konnte von ihnen durch Periston N verhindert werden. Experimentell erzeugte Steinkrisen (Ausscheidung von Kolloidkörperchen) kann damit jedoch nicht verhindert werden. Deshalb dürfte Periston N nur eine Vermehrung der "Schutzkolloide" im Urin erzeugen ohne die Harnsteinbildung hindern zu können. In der Literatur sind keine praktischen Ergebnisse mit Periston N bekannt geworden.

BUTT, HAUSER und SEIFFER versuchten Hyaluronidase zur Steinprophylaxe zu verwenden. Sie gingen dabei von der Beobachtung aus, daß Harn nicht sedimentiert, wenn die Patienten vorher Hyaluronsäure bekommen haben. Es gelang, die kolloidale Aktivität, die bei Steinträgern vermindert ist, durch Hyaluronidaseinjektionen zu steigern. Die Wirkung ist jedoch umstritten. DINGLEY und BADENOCH konnten mit Hyaluronidase keine praktischen Erfolge erzielen, ebenso TAYLOR bei der Steinprophylaxe von Poliomyelitiskranken.

BRANDSTETTER und WOHLZOGEN hatten dagegen die Bildung

von Oxalatkristallen bei oxalatreicher Ernährung durch Hyaluronidase weitgehend verhindern können. VOIT und HIRSCH fanden aber keine Beeinflussung der Steinkrisen im Tierversuch (Sulfothiazolgaben) durch Hyaluronidase. Sie konnten auch keine Änderung der "Schutzkolloide" feststellen (Kongorubinprobe) nach Hyaluronidaseverabreichung; auch BRINKMANN konnte im Tierversuch Steinkrisen durch Hyaluronidase nicht ausschalten. CULP und FLOCKS sahen keine Beeinflussung des Calciumfällungstestes nach Hyaluronidase (FLOCKS 1940). Da Hyaluronidase mit einem Molekulargewicht von 500 000 die Glomerulusfilter nicht passieren kann (nur bis zu einem Molekulargewicht bis 55 000 möglich), vermuten HARLIN und WIESEL, daß depolymerisierte Produkte der Hyaluronsäure ausgeschieden werden, in erster Linie Glucuronsäure.

d) p_H -Beeinflussung. - Nach BOEMINGHAUS liegt die Bedeutung des Aciditätsgrades des Harnes darin, daß die Aussedimentierung bestimmter Harnsalze an einen bestimmten Säuregrad des Harnes gebunden ist. Mit dem p_H ändert sich die Löslichkeit der Harnsalze.

Nach UNGER können zur Säuerung des Harnes zwei Wege beschritten werden. a) Durch Vermehrung der nierenpflichtigen sauren Stoffe - durch Säureverfütterung - und b) durch Förderung der Natriumrückresorption in den Nieren - durch eine natriumarme Diät -, Er konnte durch Glucuronsäureverfütterung und eine natriumarme Diät eine deutliche Säuerung vorher neutraler oder alkalischer Harne erreichen. Unter der Glucuronsäuregabe konnte auch eine deutliche Verminderung der Phosphatausscheidung beobachtet werden (UNGER). Nach COUMEL und BAYLON ist die Phosphatsteinebildung nur im alkalischen Harn möglich (p_H über 6, 8).

WILANSKY und SCHNEIDERMAN wandten bei der hyperchlorämischen tubulären Acidose mit Nephrolithiasis, die eine Zeit lang als Vorstufe der Harnsteine betrachtet wurde, die SOHLsche Lösung an (16 g Citronensäure, 12 g Natriumcitrat auf 1000 ml). An der Chirurgi-

gischen Universitätsklinik Würzburg wird zu diesem Zweck die EISENBERG'sche Lösung verwandt (Citronensäure 33,5 g, Natriumcitrat 50 g, Kaliumcitrat 55 g). COUMEL und BAYLON behandelten die konstante p_H -Erniedrigung bei Harnsäuresteinen mit Citrat oder Natriumbicarbonat. Eine zu starke Alkalisierung des Harnes kann jedoch ebenso wie ein Harninfekt wirken. VAHLENSIECK empfiehlt zur Säuerung Hexamethylen-tetramin. Natriummonophosphat und Glucuronsäure sollen auch eine gute Säuerung ergeben. Nach CHUTE ist mit Natriumphosphat eine Ansäuerung möglich. CORDONNIER, TALBOT und SUBY empfehlen Natriumbiphosphat. SNAPPER und GECHMAN wiesen darauf hin, daß diese Mittel im alkalischen Harn nur begrenzt wirken, die Citratausscheidung aber vermindern, und HAMMERSTEN, daß die durch die Ansäuerung bedingte Acidose zu einer Hypercalcurie führen kann. Durch Ammoniumchlorid (NH_4Cl) kann auch eine Säuerung erreicht werden, soll aber ebenso wie mixtura solvens nicht gegeben werden, da unerwünschte Dehydratationsvorgänge und eine stärkere Ionisierung des Calciums im Blut mit Mobilisierung des Knochenkalkdepots beobachtet wurde.

e) Infektbekämpfung. - Häufig findet sich als Folge oder Ursache der Steinkrankheit eine Cystopyelitis. BOEMINGHAUS meint, alle Ca-Mg- NH_4 -Phosphatsteine, bei denen man in praktisch allen Fällen eine Infektion findet, seien durch die Bakterien hervorgerufen. Häufig sind auch Calciumoxalatsteine infiziert. Die Bakterien sollen nach Alkalisierung des Harnes das lösliche Calciummonophosphat in das schwerlösliche tertiäre Calciumdiphosphat umwandeln (HOLLEMANN-WIBERG). Gegen die Infektion werden Antibiotika, Sulfonamide und Mandelsäurepräparate angewandt.

f) Verminderung der Ausscheidung steinbildender Ionen im Harn. -

1.) Calcium. Obwohl eine Hypercalcurie nicht regelmäßig zu Steinen führt, sind bei einer Reihe von Krankheiten, die mit einer Störung des Calciumstoffwechsels und teilweise mit Hypercalcurie einhergehen,

gehäuft Steine gefunden worden: Hyperparathyreodismus, Burnett-Syndrom, Vitamin-D-Intoxikation, hyperchlorämische Acidose, Immobilisierung (bei langzeitiger Bettlägerigkeit, z.B. bei Knochentuberculose, entsteht eine hochgradige Calciumverarmung der Knochen).

Da die meisten Steine Calcium entweder als Monohydrat, Dihydrat oder als Phosphat enthalten, ist die Bedeutung des Calciums für die Steinbildung klar ersichtlich. (Nach TWINEM bestehen 40 % der Nierensteine aus Calciumoxalat, 50 % aus Phosphatverbindungen; PRIEN fand ähnliche Zahlen).

So ist ein Patient, dessen Urin kein Calcium enthält, praktisch vor Steinbildung geschützt. Da eine calciumfreie Diät kaum möglich ist, muß man sich mit einer calciumarmen Diät begnügen oder nach McCANCE und WIDDOWSEN Natriumphytat (Natriumsalz der Inosithexophosphorsäure) verabreichen, das im Darm Calcium und Magnesium bindet und so ihre Resorption hindert. Die erhöhte Phosphatausscheidung ist dann ohne Bedeutung, da weniger Calcium ausgeschieden wird. BOYCE, WERNBY bestätigten den klinischen Wert, nach SNAPPER und GECHMANN können jedoch gastrische Beschwerden entstehen; sie glaubten durch knappe Zufuhr Vitamin D-haltiger Nahrungsmittel die Calciumausscheidung zu reduzieren, da dieses Vitamin die Calciumausscheidung mit reguliert.

FREY versuchte eine Calciumbindung an Ionenaustauscher im Darm, SUBY und TRANTOW scheiterten jedoch bei Versuchen mit Äthylendiamintetraessigsäure (= ein Chelatbildner), weil nach HAMMER und ROTHE Störungen des intermediären Stoffwechsels auftreten.

Nach SHORR mindern die Östrogene die Calciumausscheidung und fördern die Citratausscheidung. Nach LICHTWITZ, BRICAIRE und TOURNEUR geht die Calciurie in 24 Stunden von 300 auf 100 mg zurück. Andererseits werden im Tierversuch durch langzeitige Östrogengaben auch Steine erzeugt. Cortison soll die Calciumausscheidung im Urin hemmen und im Stuhl fördern. Jedoch sind die Nebenwirkungen der Hormone viel zu groß, als daß sie allgemeine Anwendung ge-

funden hätten.

Nach duMONT und NOWAK bewirkt eine magnesiumreiche Kost eine vermehrte Magnesiumausscheidung im Urin. Magnesium erhöht im Urin die Löslichkeit des Calciums (HAMMERSTEN). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte VERMEULEN experimentell erzeugte Fremdkörpersteine durch magnesiumarme Kost zur Auflösung bringen.

2.) Phosphat. SHORR empfiehlt phosphorarme und calciumreiche Diät mit Aluminiumcarbonat und Aluminiumhydroxyd-Gelen, die unlösliche Phosphatverbindungen im Darm ergeben und so verhindern, daß Phosphat resorbiert wird. SPELLMANN und MARSHALL beurteilen diese Methode zur klinischen Phosphatsteinprophylaxe günstig, andererseits werden auch orale Gaben von verdünnter Phosphorsäure als Harnsteinprophylaxe empfohlen.

3.) Oxalsäure. SNAPPER und GECHMANN weisen darauf hin, daß die meiste Oxalsäure der Nahrung als unlösliche Verbindung durch den Darm ausgeschieden wird. Das Oxalat im Urin stammt aus dem intermediären Stoffwechsel. Vorstufen sind Glycin und Äthylalkohol (KLEMPERER und TRITSCHLER). SENGBUSCH und TIMMERMANN fanden jedoch bei Gesunden nach oxalatreicher Kost eine vermehrte Ausscheidung von Microlithen. HAMMERSTEN fand, daß 150 mg Magnesiumoxyd die Oxalsäureausscheidung im Urin bei Gesunden und Kranken auf ein Minimum senkt. DULCE wies nach, daß Magnesium die Löslichkeit von Calciumoxalat erhöht.

4.) Harnsäure, Cystin. Bei der Harnsäure ist bis jetzt eine Minderausscheidung nur durch eine purinarmer Kost zu erreichen. Bei familiärer Cystinurie soll eine Cystineinschränkung in der Nahrung und Alkalisierung des Harnes günstig wirken.

g) Vitaminzufuhr. - Nach McCARRISON sind Nierensteine in Ländern mit Vitamin-A-Mangel endemisch. HIGGINS konnte mit Vitamin-A-Mangel-Ernährung bei Ratten in 42 % Nierensteine und in 88 % Blasensteine erzeugen (meist Calciumphosphatsteine; Veränderungen des Epithels in allen Fällen). Nach THIERS sind diese Tierversuche richtig. Bei Steinträgern konnte jedoch kein Vitamin-A-Mangel nachgewiesen werden (LARSEN, OPPENHEIMER, POLLACK, JEWETT).

h) Steinauflösung durch perorale Mittel. - Grundsätzlich muß man als kritischer Beobachter sagen, daß gelegentlich Spontanauflösungen von Steinen vorkommen (SCHEELE, HELLSTRÖM, BOEMINGHAUS); SCHULTHEISS berichtet über die Spontanauflösung von Sulfonamidsteinen. MARCH beobachtete den Spontanzerfall von Steinen bei Ratten, die unter Calciumcarbonatkost entstanden waren, nach Absetzen dieser Kost. Nach duMONT bedeutet der Ausdruck "Spontanauflösung" nur, daß die die Auflösung bewirkenden Faktoren uns z. Zt. noch unbekannt sind. Das soll nicht einen Verzicht auf Erklärung bedeuten, sondern die Gewißheit, daß solche Faktoren zur Steinlösung existieren müssen, die Forschung ihrer Natur anstacheln, um sie therapeutisch nutzbar zu machen.

MAY, LOHMÜLLER und KARSCHULIN beschrieben mit Kombustschwamm gelungene Steinauflösungen; TSCHIRNTSCHL konnte dagegen eine steinauflösende Wirkung nicht bestätigen. HERRMANN fand als wirksame Substanz Glucuronsäure. Glucuronsäure löst in vitro Phosphatsteine auf. Phosphat-Carbonat-Steine können zum Zerfall gebracht werden.

Durch eine nicht angegebene Menge Glucuronsäurelacton gelang es HARLIN und WIESEL, die erhöhte Oberflächenspannung bei 25 steinbildenden Patienten herabzusetzen. Daraus schließen sie, daß Glucuronsäure zur Prophylaxe bei Harnsteinen zu verwenden sei.

MANDL, GRAUER und NEUBERG fanden, daß die Glucuronide die Löslichkeit von Calciumcarbonat und Calciumphosphat in wäßrigen Lö-

sungen ermöglichen. Auf Grund dieser Untersuchungen regten PRIEN und WALKER die Glucuronidbiosynthese durch Salicylatgaben an, welche in 15-40 % als Glucuronid ausgeschieden werden. So konnte auch die Glucuronidausscheidung erhöht werden. Bei 17 Patienten wurde unter dieser Therapie keine Progredienz des Steinleidens festgestellt. Bei hoher Salicylatdosierung kann es jedoch zur Hypercalciurie kommen. Über günstige Ergebnisse berichten ebenfalls GLOOR und HOFFMANN. Natürlicherweise wird die Glucuronsäure zur Entgiftung im Körper herangezogen (z. B. bei Stilbenderivaten, Steroiden, Salicylsäure, Terpene) (HOLLMANN). Das reine Lacton wird jedoch fast völlig abgebaut. Einen größeren Lösungseffekt soll Menthoglucuronid haben (MANDEL, GRAUER, NEUBERG), auf Calciumcarbonate und -phosphate. Die Niere soll auch selbst zur Glucuronidsynthese befähigt sein (BECH, RICHTER). VERMEULEN und Mitarbeiter konnten im Tierversuch weder mit Aspirin noch mit Isoborneol (worauf eine verstärkte Glucuronidausscheidung einsetzt) bei der Ratte eine Steinbildung verzögern. Bei gesunden Versuchspersonen konnte die Löslichkeit trotz erhöhten Glucuronidgehaltes von Calciumphosphat nicht beeinflusst werden. Die Löslichkeit war allein vom p_H abhängig. Sie weisen darauf hin, daß GRAUER und NEUBERG mit abnorm hohen Glucuronidkonzentrationen arbeiteten, die physiologisch nicht möglich sind. PRIEN, WALKER und BOSHAMMER konnten mit Glucuronsäuregaben weder einen klinischen Erfolg beobachten, noch konnten sie bei Steinpatienten einen Mangel an Glucuronsäure feststellen. BAKER und CONELLY glauben auf Grund von Tierversuchen, daß die Salicylsäure die Entzündung hemmt und dadurch und nicht durch die erhöhte Glucuronidausscheidung zu einer Steinunterdrückung führen kann.

Schon HIPPOKRATES und GALEN verwandten die Krappwurzel zur Steinauflösung. Nach KELLER und GÖRLICH ist deren wirksame Substanz Alizarin (1,2-Dioxyanthrachinon). Alizarin hat zu kohlensauen und phosphorsauren Magnesiumverbindungen eine spezifische Affinität und kann so Calciumcarbonat und Calciumphosphat korrodie-

ren. KOCH gelang es, mit Rubiapräparaten, die aus der Krappwurzel gewonnen werden, künstliche Konkrementbildung der Ratte unter Calciumcarbonatkost zu hemmen. DULCE konnte zeigen, daß Ruberythinsäure - ebenfalls aus Krappwurzel - in vitro bei einer Konzentration von 10-20 mg % die Ausfällung von Calciumphosphat und Calciumoxalat aus wäßriger Lösung hemmt (bei p_H 5-7). Dieselbe Konzentration dieser Säure wird erreicht im Urin nach oraler Gabe von 1 x 100 mg Krapp-Preßtabletten. Nach DULCE ist die wirksame Substanz Anthrachinon und nicht dessen Oxydationsprodukt Alizarin. Calcium bildet einen Komplex mit Anthrachinon und darauf besteht die Löslichkeitsverbesserung. Günstige Ergebnisse werden mit diesen Präparaten von BRINKMANN, HEUSSER und anderen berichtet, die auch von BROSIG und KOLLWITZ bestätigt werden. Ihre Wirkung wird vor allem in einem leichteren Spontanabgang und Verminderung subjektiver Beschwerden gesehen; diese Ergebnisse sind aber nicht zahlenmäßig belegt.

In Convallariaglykosiden ist vor allem das Alizarin vorhanden, das glykosidisch an Primverose gebunden ist. BAUER und MADAUS beobachteten vor allem bei Phosphat- und Carbonatsteinen eine Wirkung und deuteten sie durch eine Veränderung des p_H . duMONT und DEBRUNNER fanden jedoch keine Veränderung des p_H durch Rubia tinktura-Gaben (=Alizaringaben). KELLER und GÖRLICH fanden jedoch eine gutlösende Wirkung des Alizarins auf $Mg-NH_4$ -Phosphatsteine. Dabei wird das Steingerüst teilweise angegriffen und die Vorbedingungen für einen Zerfall sind gegeben. Eine effektive Steinauflösung konnten sie im Gegensatz zu diesen günstigen Ergebnissen nicht beobachten.

Das von HANSEN empfohlene Glycerin per os ergab klinisch keinen Erfolg (BRANDESKY).

Obwohl McGEOWN Steine bei Ratten, die durch Vitamin-A-Mangel-Diät ausgelöst wurden, mit Glutaminsäure und Natriumbenzoat + Glycin auflösen konnte, hat dieses Verfahren in der Klinik keine Anerkennung gefunden. KLEMENT und WEBER meinten, daß Alanin und Glycin die

Löslichkeit des Hydroxylapatits im Urin erhöhen. McGEOWN und BULL fanden keinen sicheren Anhalt dafür. McGEOWN glaubte jedoch einen auflösenden Effekt von Glutaminsäure beobachten zu können, der klinisch nicht bestätigt wurde.

BIBUS löste 50 % aller nicht abgangsfähigen Uratsteine mit 2 Citronen täglich auf (zusätzlich Piperazin). Die Wirkung dieser Citronentherapie ist nicht klar. Bei chronisch rezidivierenden, abgangsfähigen Steinen hörte die Vergrößerung und nach Abgang die Neuproduktion auf. Wohl führt der Citronengenuß zu einer Alkalisierung des Harns, die aber für eine Steinauflösung ungenügend ist. BIBUS nimmt an, daß Substanzen der Citronen (Citronensäure, Vitamin C, K, P) eine kombinierte Wirkung haben. Außerdem soll eine purinfreie Ernährung gegeben werden und Alkoholabstinenz geübt werden. Es konnte gezeigt werden, daß durch die Citronentherapie der Harnsäurespiegel im Blut nennenswert gesenkt werden konnte (BIBUS). Derselbe Effekt wurde bei Gesunden nur in geringem Umfange beobachtet; BIBUS vermutete, daß der Harnsäurestoffwechsel entweder vor der Harnsäure unterbrochen oder über die Harnsäure hinausgeführt wird. Bei Ureterstenosen, pyelonephritischen Veränderungen, Hydronephrose ist solch ein Versuch von vorneherein ungeeignet. Die Erfahrungen von BIBUS konnten teilweise bestätigt werden; so berichtete ZINNER von der erfolgreichen Auflösung eines Uratsteines mit der Citronenkur; ebenso berichtet SCHMELZ von einer erfolgreichen Uratsteinauflösung, ebenfalls WANDL. Es wurde jedoch nach intensiver Citronenzufuhr andererseits ein intensives Steinwachstum gesehen, das nur dem Wachstum der Steine mit einigen Nierenheilwässern verglichen werden kann (!); UEBELHÖR sah keinen Erfolg der Citronenkur.

MAGASI fand durch Rowatinex keine Verhinderung von Konkrementbildung und keine Wachstumsverminderung der Steine. Mit Nephrolyt und Uralyt ist ebenso eine sichere Steinauflösung nicht möglich.

Zusammenfassend kann man sagen, daß Kombuchal, Rubiatink-

tur, Rowatinex, Uralyt, Amphojel, Basajekt, Natriumphytat entweder nicht die nötige Konzentration im Urin erreichen oder kann im klinischen Versuch keine Auflösung beobachtet werden. VERMEULEN fand keinen Einfluß der Salicylsäure und damit der Glucuronsäure auf die Steinbildung. SENGBUSCH und TIMMERMANN konnten keine Verminderung der Microlithen durch Hyaluronidase, Rubia-Präparaten und Helenenquelle beobachten. Man kann also sagen, daß Aluminiumgele und Citronensäure die einzigen Mittel sind, die vielleicht in der Lage sind, Steine auf oralem Weg aufzulösen.

FAHR regte an, massive orale Gaben von Vitamin C zur Lösung von Calciumsteinen zu versuchen, da Ascorbinsäure im Urin ausgeschieden wird und daher die Steine erreicht, um Calcium durch Chelatbildung in Lösung zu bringen. Versuche in dieser Richtung werden unternommen (duMONT).

RETROGRADE AUFLÖSUNG

Die direkte Litholyse ist nur durchführbar, wenn es gelingt ein Mittel zu finden, das wohl den Stein, nicht aber das Gewebe angreift. Der Ablauf der chemischen Reaktion zwischen dem Stein als dem Salz einer schwachen Säure (Calciumphosphat, Calciumcarbonat und gemischte Steine) und einer zugeführten stärkeren freien Säure ist abhängig vom Unterschied der H^+ -Ionenkonzentration der beiden Säuren. Obwohl MEYER mit verdünnter Salzsäure Phosphatsteine auflöste, sind die als Lösungsmittel am besten wirkenden anorganischen Säuren HCl und H_2SO_4 klinisch wegen ihrer Gewebsschädigung nicht zu verwenden, denn die Unverträglichkeitserscheinungen bei der Spülbehandlung (mit doppelläufigem Dauerkatheder in das Nierenbecken) äußerten sich im klinischen Versuch im Auftreten starker Schmerzen im Nierenbecken, Temperaturanstieg und Schüttelfrösten (BROSIG, KLOSTERHALFEN).

ALBRIGHT berichtete von einer Lösung aus Citronensäure und Natriumcitrat, die von SUBY modifiziert wurde. SUBY verwandte, als wirksamstes und die Schleimhaut am wenigsten irritierendes Mittel, eine 3 %ige Citronensäurelösung, die verschieden gepuffert wurde. Diese Methode ist bei calciumfreien Steinen unwirksam. Außerdem entstehen nach STAEHLER bei der Citronensäurespülung neben der Gewebsreizung noch Erbrechen und Übelkeit durch Resorption der Spülflüssigkeit.

SUBY, GEHRES, RAYMOND und ABESHOUSE haben zuerst versucht mit Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) auf dem retrograden Wege Steine aufzulösen; jedoch der klinische Erfolg war negativ, obwohl sich in vitro - durch Bildung eines wasserlöslichen Chelatkomplexes - eine gute Löslichkeit ergibt (BROSIG, KLOSTERHALFEN) und calciumhaltige Steine bei p_H 6 bis auf das Eiweißgerüst in vitro gelöst werden konnten (duMONT).

BROZINSKI, KNOTHE, SENGBUSCH und TIMMERMANN erreichten mit Titriplex III = Dinatriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure eine gute Steinauflösung. Nach duMONT und BROSIG, KLOSTERHALFEN treten dabei zu starke Gewebsreizungen auf, die die praktische Anwendung stark einschränken, obwohl LANDECKER keine Komplikationen sah. Man kann hieraus ersehen, daß der Erfolg dieser Methode keineswegs sicher ist.

CROWELL konnte die seltenen Cystinsteine mit Alkalien auflösen.

KEYSER, SCHERER und CLAFFEY versuchten das organische Gerüst aus stickstoffhaltigem Polysaccarid mit Hyaluronidase aufzulösen. Jedoch haben sich die an diese Methode geknüpften Erwartungen nicht erfüllt. Glucuronsäure (auch als Depolymerisationsprodukt aus Hyaluronsäure) normalisiert die erhöhte Oberflächenspannung im Urin bei Steinträgern. Nach BROSIG und KLOSTERHALFEN hat Glucuronsäure in vitro eine gute Auflösungsfähigkeit, ist jedoch nur 5 %ig zu verwenden, da eine höhere Konzentration eine starke Gewebs-

reizung hervorruft. Diese Säure hat jedoch ein besseres Auflösungsvermögen als Titriplex III. In vitro besitzt auch Citronensäure ebenso wie die mehrwertigen organischen Säuren Malonsäure und Glucuronsäure ein gutes Auflösungsvermögen.

KEUTEL und GACA konnten mit stabilisiertem Trypsin das Gerüst eines durch eine Entzündung entstandenen Steines angreifen und den Zerfall in kleine Bröckel erreichen. Für diese Methode würden somit eiweißreiche Steine die besten Angriffsbedingungen ergeben.

Zusammenfassend kann man somit sagen, daß die retrograde Steinauflösung insgesamt sehr widersprüchliche Ergebnisse ergab und eine klinische Anwendung auf breiter Basis noch als verfrüht bezeichnet werden kann. Heutzutage erscheint die operative Steinbehandlung immer noch als Methode der Wahl.

MILCHSÄURE IM HARN

SPIRO beschrieb die Ausscheidung von Milchsäure im Harn nach Muskelbetätigung. Dabei schwankte die ausgeschiedene Milchsäuremenge zwischen 140-1370 mg nach 2-3 min anstrengender Übung; normalerweise beträgt die Milchsäureausscheidung in 24 h ohne solch eine Anstrengung 100-600 mg (HOPPE-SEYLER). LILIJESTRAND und WILSON berichteten, daß der Urinlactatgehalt nur 2 % der Menge beträgt, die in derselben Zeit aus dem Blut verschwindet und im Stoffwechsel umgesetzt wird. JERWELL glaubt, daß Milchsäure aktiv von den Tubuli ausgeschieden wird, dem widerspricht jedoch nach MILLER und MILLER die geringe tägliche Menge. HEWLETT, BARNETT und LEWIS berichteten, daß die Lactatkonzentration im Urin nur steigt, wenn die Milchsäurekonzentration im Blut 30-40 mg % übersteigt. Nach MILLER und MILLER besteht bei etwa 60 mg % Blutlactat eine Grenze, die nicht scharf festliegt; über dieser geht der Urinlactatgehalt dem Blutlactatgehalt parallel. Dies würde bedeuten, daß Milchsäure ebenso

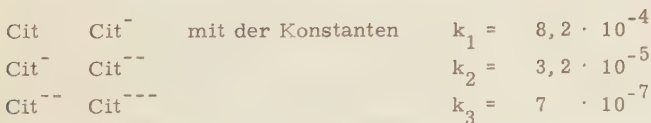
wie Glucose eine Schwellensubstanz ist. Bei größeren täglichen Urinmengen steigt auch die tägliche Gesamtausscheidung des Lactats an. Lactat und Glucose sollen in der Niere dieselbe Behandlung erfahren, so daß unter 60 mg % Blutkonzentration kein Lactat im Urin erscheinen würde. CRAIG berichtete von einer nahezu vollständigen Rückresorption bei Hunden parenteral zugeführter Milchsäure.

HÖRTNAGEL meint, daß bei großem Milchsäureanfall eine vorübergehende Nierenschädigung eintreten könne unter dem Bild einer akuten Nephritis.

CITRONENSÄURE IM HARN

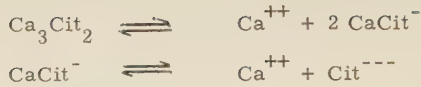
MEYER, HAMMERSTEN, VERMEULEN und DULCE nehmen auf Grund experimenteller Untersuchungen an, daß der Sättigungsgrad für das Entstehen von Kristalloiden durch Ioneninaktivierung herabgesetzt wird. Nach DULCE sind Phosphat, Mg^{++} und Citrationen die hauptsächlichen Lösungsvermittler für Calciumoxalat.

SABATINI vermutete als erster, daß die Citronensäure als Komplexbildner mit Calcium eine wichtige Rolle spielt, nach HEINZ ist sie der wichtigste Komplexbildner. MULLI und STANDEATH fanden, daß Calcium und Citronensäure in diesem Komplex in dem Verhältnis 1 : 1 Mol vorhanden sei. SHEAR und KRAMER zeigten, daß die elektrische Leitfähigkeit von Calciumsalzgemischen wesentlich geringer ist bei Zusatz von Alkalicitrat, das Calciumionen bindet. Citronensäure dissoziiert folgendermaßen (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ):



Calciumcitrat dissoziiert nach McLEAN, EICHELBERGER, HALL,

DaCOSTA:



Diese Dissoziationsstufen sind p_{H} -abhängig.

Es wird also in Gegenwart von Calcium ein löslicher negativer Komplex gebildet, der die Menge der Calciumionen stark vermindert und so können nur in geringem Maße unlösliche Calciumverbindungen entstehen. Nach ÖSTBERG führt eine Verdreifachung des Citronensäuregehaltes im Urin zu keiner Veränderung der Citronensäureausscheidung. Nach KISSIN und LOCKS bewirkt dieser schwerdissoziierbare Citronensäurekomplex einen Anstieg der Löslichkeit für schwerlösliche Calciumsalze, wie $\text{CaCO}_3(\text{PO}_4)_2$.

ÖSTBERG fand bei 200 gesunden Personen eine tägliche Citronensäureausscheidung zwischen 0,2 und 1 g. Es traten bei Gesunden auch Werte darunter und darüber auf. Nach YARBRO werden täglich 678 mg Citronensäure als Mittelwert ausgeschieden mit einer Standardabweichung von ± 257 . Der Normalbereich ist eine tägliche Ausscheidung von 128-1228 mg. Versuche von BOOTHBY und ADAMS ergaben eine Zunahme der Citronensäureausscheidung bei hungrigen Hunden, was für eine endogene Herkunft dieser Citronensäure spricht.

Die Ausscheidung der Citronensäure im Urin wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst.

1.) Das Alter. Die Citronensäureausscheidung ist bei Kindern geringer als bei Erwachsenen (LINDQUIST).

2.) Urin- p_{H} . Im sauren Urin ist gewöhnlich Citronensäure vermindert und im alkalischen vermehrt (SCOTT, HUGGINS, SELMAN). SHORR und Mitarbeiter fanden bei Alkalose in Abhängigkeit vom p_{H} des Urins eine erhöhte Citronensäureausscheidung. Bei kruppöser Pneumonie, perniziöser Anämie und hämorrhagischer Diatese ist die Citronensäureausscheidung vermindert, ebenso in der urämischen

Acidose (ÖSTBERG) und im diabetischen Coma (BOOTHBY und ADAMS).

ÖSTBERG entdeckte, daß orale Einnahme von Säuren oder das p_H im Urin senkenden Stoffen die Citronensäurekonzentration des Urins vermindert. Dies kann durch Salzsäure, Ammoniumchlorid und andere Säureradikale erreicht werden. ÖSTBERG konnte auch zeigen, daß durch orale Einnahme von Alkalien, z. B. in Form von Bicarbonat, die Citronensäureausscheidung erhöht wird. Bei Hunden konnten BOOTHBY und ADAMS mit Natriumcarbonat die Citronensäureausscheidung von 0,5 auf 2 g täglich steigern. SHERMAN, MENDEL und SMITH fanden mit $NaHCO_3$ eine erhöhte Citronensäureausscheidung bei Hunden, Ratten und Menschen.

3.) Diät. Nach jeder Mahlzeit wird vermehrt Citronensäure ausgeschieden. KUYPER und MATILL fanden auf Eier und Toast eine größere Citronensäureausscheidung als nach $NaHCO_3$ und sie erreichten damit eine Alkalisierung des Urins. Bei einigen Hunden fanden sie nach einer Saccharosediät eine höhere Citronensäureausscheidung als nach Caseindiät. ÖSTBERG fand nach vegetabilischer Kost erhöhte Citronensäureausfuhr. SHORR und Mitarbeiter fanden bei Veränderung der Diät und gleichzeitigen Parathormongaben, daß sich die Citronensäureausscheidung wie die Calciumausscheidung verhält und somit die Niere eine Möglichkeit hätte, durch erhöhte Citronensäureausscheidung die Löslichkeit von Calcium im Urin zu erhöhen. Dieser Mechanismus soll bei Steinträgern gestört sein.

4.) Citronensäuregaben. BOOTHBY und ADAMS fanden, daß bei massiver oraler Citronensäuregabe die Urinausscheidung bei Hunden nur selten erhöht wird. ÖSTBERG fand eine geringe Zunahme der Citronensäureausfuhr (maximal 4%). Nach KUYPER und MATILL entgehen 1,5-2,5 % der oral eingenommenen Citronensäure der intermediären Oxydation. Bei Hunden erschien 0,7 % der eingenommenen Citronensäure im Urin (SHERMAN, MENDEL und SMITH). Diese Hunde schieden auf äquivalente Mengen Citronensäure und $NaHCO_3$ mehr Citronensäure aus. BÜSCHER fand, daß die Citronensäureausscheidung parallel der

PAH-Clearance geht, d.h. eine verminderte Citronensäureausscheidung wäre eine Störung des Tubulusapparates. Nach SCOTT und Mitarbeiter geht die Citronensäureausscheidung parallel der Harnstoffausscheidung, würde also filtriert, sezerniert und teilweise rückresorbiert.

5.) Sexualhormone. SHORR, BERNHEIM und TAUSSKY beobachteten eine charakteristische Schwankung der Citronensäureausscheidung während des Menstruationscyclus bei Frauen (hohe Werte in der Mitte des Cyclus und niedrige während der Menstruation (SUNDERMANN und BOERNER)). Bei zwei amenorrhoeischen Mädchen erreichten sie durch Östradiolbenzoatgaben einen signifikanten Anstieg während der Behandlung, der nach Absetzen scharf auf niedrige Werte abfiel. Ein Mann mit Hypophysenhypogonadismus zeigte während Testosteronbehandlung verminderte Citronensäureausscheidung. Östrogene erhöhen demnach bei Hypogonadismus die Citronensäureausscheidung. Nach SCOTT erhöhen Östrogene den Citratspiegel und senken den Calciumspiegel, Androgene sollen eine umgekehrte Wirkung haben.

6.) Citronensäure bei Steinträgern. Bei i. v. -Zufuhr von Citronensäure, Fumarsäure und Malonsäure ist die Citronensäureausfuhr erhöht (SHORR). BOOTHBY und ADAMS fanden bei Steinpatienten manchmal erhöhte und bei zwei Patienten überhaupt keine Citronensäureausscheidung, welche auf Natriumbicarbonat nur unwesentlich erhöht wurde. KISSIN und LOCKS, SCOTT und Mitarbeiter fanden bei Steinpatienten eine verminderte Citronensäureausscheidung, die durch eine oxydierende Funktion der Niere oder des Harns erreicht werden sollte. Viele Gewebe einschließlich der Niere können Citronensäure oxydieren: Venenblut der Niere enthält weniger Citrat als arterielles Blut. Durchströmen der isolierten Niere mit Citronensäure führt zu einem schnellen Verschwinden der Citronensäure, selbst wenn kein Urin abgesondert wird (MARTENSON). ORTEN und SMITH zeigten, daß die Niere aus Natriummalat Citronensäure synthetisieren

kann. CONWAY und Mitarbeiter, BÜSCHER und SCHWEISSFURTH führten die Verminderung der Citronensäure auf einen Harninfekt zurück, wobei die Citronensäure durch bakteriellen Abbau vernichtet wird. TAUPITZ und SCHWEISSFURTH untersuchten in vitro im steril filtrierten Harn den Abbau der Citronensäure durch Bakterien und stellten fest, daß *Escherichia coli* und *Citrobacter* die Citronensäure rasch und vollständig abbauen, *Pseudomonas*, *Klebsiella* und *Cloaca* teilweise und *Staphylokokken* und *Proteus* gar nicht Citronensäure abbauen. Weiterhin beobachteten sie, daß das Ausfallen von Calciumsalzen in erster Linie p_H abhängig ist. Das p_H soll durch Citronensäure nicht beeinflußt werden. Bei einem p_H über 8 fallen Calciumsalze unabhängig von der Citratkonzentration aus, bei einem p_H unter 7 bleiben Calciumsalze in Lösung, auch bei völligem Fehlen von Citrat. Ein Einfluß soll nur von p_H 7-8 bestehen, was als protektiver Effekt gedeutet werden kann.

Citronensäure ist in 0,1-3,34 % in Nierensteinen - als Komplexbinding oder durch Absorption - enthalten.

SCOTT, HUGGINS und SELMAN fanden keinen signifikanten Unterschied im Citratgehalt des Blutes von Patienten mit Nephrolithiasis im Vergleich zu Gesunden. Durch orale Citronensäuregaben wurde der Citrat Spiegel stark erhöht, ebenso bei gesunden Personen. Der prärenale Citronensäureabbau beim Nierensteinträger unterscheidet sich somit vom Gesunden nicht wesentlich.

Eine direkte Einwirkung der Citronensäure auf die Harnsteine kann nur dann eintreten, wenn sie auch vermehrt im Urin ausgeschieden wird. Es wurde deshalb hier die Citronensäureausscheidung bei Gesunden und Steinkranken vor und nach oraler Citronensäurezufuhr untersucht.

METHODIK

Eine für uns brauchbare Methode zur quantitativen Bestimmung von Milchsäure und Citronensäure mußte folgende Eigenschaften aufweisen: erstens sollte sie mit relativ geringen Mitteln auch in einem klinischen Labor auszuführen sein, zweitens sollte sie eine nicht zu große Fehlerbreite aufweisen und drittens mußte sie auch im Milieu des menschlichen Harns und im menschlichen Serum durchführbar sein.

I. Milchsäurebestimmung

Zur Bestimmung der Milchsäure stehen vier verschiedene Verfahren zur Verfügung.

1.) Abspaltung von CO mit H_2SO_4 unter Bildung von Acetaldehyd, der bestimmt werden kann (DISCHE, LASZLO, MILLER, MUNTZ, KOENEMANN und MARKUS).

2.) Milchsäure wird in saurer Lösung oxydiert und der abdestillierte Acetaldehyd mit Bisulfit aufgefangen und darin bestimmt (FÜRTH und CHARNASS). Die Schwierigkeit und die Fehlerquellen dieser Methode bestehen in der Möglichkeit, daß Acetaldehyd leicht weiter oxydiert wird und so der Bestimmung entgeht. Außerdem bildet sich bei der Entzuckerung von Serum leicht Acetaldehyd.

3.) Von MARKUS wurden die kolorimetrischen Methoden, die auf der Kondensation des entstehenden Acetaldehyds mit Phenolen beruhen, verfeinert, indem er Hydrochinon und p-Oxy-diphenol verwendete. Es stören jedoch Eiweißstoffe und Aminosäuren.

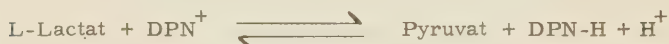
4.) Auf die Möglichkeit der Milchsäurebestimmung mit Milchsäuredehydrogenase hat zum ersten Mal LEHMANN hingewiesen. Diese enzymatische Methode zeigt eine überlegene Spezifität im Vergleich mit anderen rein chemischen Bestimmungen, denn Enzym-

proteine stellen hinsichtlich ihrer Spezifität bekanntlich die zuverlässigsten Reagenzien dar, die man heute kennt. Die Verwendung von Dehydrogenasenenzymen zur quantitativen Bestimmung von organischen Säuren wurde von THUNBERG begründet, mit der Bestimmung von Citronensäure durch Citricodehydrogenase. Durch die Milchsäuredehydrogenase wird die Milchsäure unter Bildung ihres Oxydationsproduktes dehydriert. LEHMANN verwendete Ferricyankalium als Wasserstoffakzeptor und titriert das gebildete Ferrocycankalium mit Cersulfat zurück. Aus den stöchiometrischen Verhältnissen dieser Reaktion wird dann die Milchsäure berechnet. Nachteilig wirkt sich hierbei die Lichtempfindlichkeit des Ferricyankaliums aus. Die Empfindlichkeit der Methode ist jedoch immerhin schon so groß, daß 5 γ Milchsäure mit einer Genauigkeit von $\pm 1 \gamma$ bestimmt werden können, während die feinsten chemischen Methoden 20 γ Milchsäure noch erfassen können. Diese Methode ist außerdem sehr spezifisch, denn es stören dabei nur die Homologen der Milchsäure, α -Oxy-Carbonsäuren, α -Oxybuttersäure und Glykolsäure. Nur unter ganz besonderen Versuchsbedingungen kommen andere Substanzen in Betracht.

Eine genaue Analysenmethode bietet der sogenannte "optische Test" nach dem Prinzip von WARBURG. Grundlage der enzymatischen optischen Tests ist die Lichtabsorption eines der an der Reaktion teilnehmender Coenzyme oder Substrate. Die Absorption des reduzierten Diphosphorpyridrinnucleotids (DPN-H), mit Maximum bei 340 $m\mu$ wird am häufigsten für diese Messungen benützt. Der Absorptionskoeffizient ist $6,22 \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{Mol}$, d. h. 1 $\mu\text{Mol} = 663 \gamma$ DPN in einem ml gelöst, schwächt nach Reduktion das Licht der Wellenlänge 340 $m\mu$ auf einem Weg (= Schichtdicke) von einem cm um $\log I_0/I = 6,22$. Da DPN in der oxydierten Form im Wellenbereich von 300-400 $m\mu$ keine Absorption zeigt, können die Dehydrogenasereaktionen, deren Coenzym DPN ist, durch die Zu- oder Abnahme der Extinktion bei 340 oder 366 $m\mu$ (2. Absorptionsmaximum) mit dem UV-Photometer verfolgt werden. Das gleiche gilt für solche Enzym-

reaktionen, deren Reaktionsprodukt in einer DPN-abhängigen Enzymreaktion bestimmbar ist. Bei der Mengenbestimmung von Substraten, hier also der Milchsäure, mißt man im allgemeinen den gesamten Umsatz, also den Endwert der Reaktion, im Gegensatz zur Messung der Enzymaktivitäten. Es wird dabei unter Enzymüberschuß gearbeitet. Die Ergebnisse können auf stöchiometrischer Grundlage berechnet werden. Diese Enzymtests zeigten bei Kontrollversuchen eine Genauigkeit von + 2 % (EGGERS-LURA).

Die Grundlage dieses Enzymtests gibt folgende Reaktion, die von der Milchsäuredehydrogenase katalysiert wird:



Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt bei physiologischem p_{H} auf der Seite von Lactat und DPN, so daß man von der enzymatischen Hydrierung der Brenztraubensäure zur Bestimmung von Milchsäure Gebrauch machen kann. Um die gegenläufige Reaktion zu verwirklichen, kommen prinzipiell zwei Möglichkeiten in Betracht.

a) Es könnte die Ketoverbindung durch spezifische Carbonylreagentien wie Hydrazin, Hydroxylamin, Cyanid oder Bisulfit abgefangen werden. Es zeigte sich jedoch, daß die meisten davon mit DPN nicht enzymatisch zu Additionsverbindungen reagieren, die im selben Wellenbereich wie DPN-H starke Absorption aufweisen.

b) Durch Beseitigung der entstandenen H^+ -Ionen ist ebenfalls eine Verschiebung des Gleichgewichts nach der gewünschten Seite zu erreichen. Dies kann durch Zugabe von unlöslichen Basen (Amberlite IR 4 B) oder durch direkte Zugabe von OH^- -Ionen erreicht werden. Bei einem p_{H} von 9,7 ist die Milchsäuredehydrogenase noch aktiv, jedoch es werden nur 3 % des Lactats in Pyruvat umgesetzt. Bei der Verwendung einer 10fachen Konzentration von DPN^+ gelangt man in einen besser abzulesenden Bereich, weil dann auch die 10fache Menge DPN-H entsteht.

Bei der hier angewandten Methode wird das Gleichgewicht auf die Pyruvatseite verschoben durch DPN^+ -Überschuß in alkalischem Milieu (p_H 9) und Abfangen des während der Reaktion gebildeten Pyruvat durch Hydrazin. Unter solchen Bedingungen wird Lactat quantitativ in Pyruvat übergeführt, wobei im stöchiometrischen Verhältnis DPN hydriert wird. Da hierbei DPN mit Hydrazin zu einer bei 300 m μ absorbierenden Verbindung reagiert, deren Extinktion zeitlich zunimmt, ist streng darauf zu achten, daß die Zeit zwischen DPN-Zugabe und Messung bei allen Ansätzen gleich ist. DPN-H dient als Meßgröße (SCHOLZ, SCHMITZ, LAMPEN; PFLEIDERER und DOSE).

Ausführung

Blut soll bei der Blutentnahme aus der ungestauten Vene fließen, da man bei gestauter Vene unreproduzierbare Werte erhält. Das Serum soll hämolysefrei sein.

1 ml Material wird enteiweißt durch Versetzen mit 1 ml 6 %iger Perchlorsäure. Nach Abzentrifugieren wird 0,1 ml des Überstandes zum Test verwandt.

Es muß für jede Meßreihe ein Reagenzienleerwert angesetzt werden. Die zu testende Probe wird durch 0,1 ml 3 %iger Perchlorsäure ersetzt. Es werden nacheinander 2,0 ml Puffer (0,5 m Glycin, 0,4 m Hydrazin), 0,1 ml Überstand nach Enteiweißung, 0,03 ml Milchsäuredehydrogenase und 0,2 ml DPN abgemessen und gemischt im Wasserbad bei 25° C eine Stunde lang stehen lassen. In einer 1 cm-Küvette wird die Extinktion gegen Luft oder Wasser gemessen, davon wird die Extinktion des Reagenzienleerwertes abgezogen. Die angegebenen Reagenzien befinden sich in der Biochemica Test Boehringer Combination für Milchsäure mit der alle Reaktionen ausgeführt wurden. (Boehringer Milchsäure-Test)

Berechnung der Milchsäure

Die Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch. Einer Extinktionsdifferenz von 0,100 entspricht (gemäß dem Extinktionskoeffizienten für DPN-H) für die Messung bei 366 m μ 0,30 μ Mol/ml, somit ebensovielen μ Molen Lactat pro Milliliter.

Um den Lactatgehalt im ml der untersuchten biologischen Flüssigkeit zu erhalten, ist die bei der Enteiweißung eingetretene Verdünnung zu berücksichtigen. Bei der Untersuchung von Serum entfällt im Gegensatz zu Blut die Berücksichtigung des Volumens der geformten Elemente bei der Berechnung, der entstehende Volumenfehler durch Entfernung des Eiweißes ist zu vernachlässigen. Somit erhält man bei einem ml Einsatz von Serum 2 ml Extrakt. Davon werden 0,1 ml zum Test verwendet. Die Verdünnung ist $2,0/1 \cdot 1/0,1 = 20 : 1$. Die Umrechnung auf Lactat/ml Serum erfolgt mit dem Faktor 20.

Bei 0,1 Extinktionsdifferenz ist also 0,03 μ Mol DPN-H/ml vorhanden. Im Küvetteninhalt von 2,33 ml somit die entsprechende Molzahl von Lactat: 0,0705 μ Mol Lactat oder 6,35 γ Lactat. Sonst gilt bei 366 m μ : $\Delta E \cdot 63,5 = \gamma$ Lactat in der Küvette, oder $\Delta E \cdot 127 = \text{mg\% Lactat im Serum}$.

Diese Berechnungen beziehen sich auf L-Lactat. Da zu den Versuchen D, L-Lactat verwendet wurde, wurde in Wirklichkeit nur die Hälfte L-Lactat eingenommen. D-Lactat wurde durch diese Reaktion nicht erfaßt und im Urin deshalb nicht bestimmt.

II. Citronensäurebestimmung

Im wesentlichen existieren zwei Methoden für die Citronensäurebestimmung.

1) Die Grundlage der enzymatischen Citronensäurebestimmung sind zwei Oxydoreduktionsprozesse. a) Die Dehydrierung der Citronen-

säure unter Bildung ihres Oxydationsproduktes. b) Die Hydrierung von Methylenblau durch den Citronensäurewasserstoff unter Bildung von Leukomethylenblau. Zwischen diesen beiden Stoffen - Citronensäure und Leukomethylenblau bestehen stöchiometrische Beziehungen, die jedoch nicht ohne Hilfsmaßnahmen (Interpolation) verwertet werden können, da die Citronensäure weiter dehydriert wird. Bei kleinen Werten müssen immer Kontrollwerte angesetzt werden, wodurch zusätzliche Zeit in Anspruch genommen wird. Außerdem ist diese Methode vielen interferierenden Substanzen ausgesetzt und erfordert für ihre Durchführung eine ausgearbeitete Technik (NATELSON, LUGOVOY, PINCUS). Durch diese Nachteile ist diese Methode für eine klinische Anwendung z. Zt. noch unbrauchbar.

2.) Das vielfach in Gebrauch befindliche Verfahren von PUCHER, SHERMAN und VICKERY beruht auf der oxydativen Umwandlung der Citronensäure in Pentabromaceton über Acetondicarbonsäure mit Hilfe von Kaliumpermanganat und Brom. Pentabromaceton wird mit Petroläther extrahiert und mit Natriumbisulfit in eine goldgelbe Farbe umgewandelt, deren chemische Konstitution bisher nicht bestimmt wurde, deren Farbintensität gemessen werden kann. Es kann auch Pentabromaceton jodometrisch analysiert werden (TAUSSKY und SHORR).

Die Pentabromacetonreaktion wird von den meisten im Blut und Harn vorkommenden Stoffen nicht gestört, insbesondere nicht von ähnlich konstituierten Säuren, auch nicht von Glycin oder Glucose. Nur β -Oxy-buttersäure kann eine schwache Reaktion geben, auf die man jedoch keine Rücksicht nehmen muß.

Die Modifikation dieser Methode nach NATELSON und Mitarbeiter führten wir nicht durch, weil sie für ein klinisches Labor zu großen Aufwand erfordert (Ölbad, eisgekühltes Zentrifugieren).

So führten wir die Pentabromacetonmethode nach der Mikroabwandelung von HAMMERSTEN und SÖDERTÄLJE durch.

Das Material (1 ml Urin) wird mit 14 ml 10 %iger Trichloressigsäure versetzt, 10 Minuten stehen gelassen und abfiltriert, 12 ml Filtrat

werden mit 0,6 ml 50 %iger Schwefelsäure und 2 ml aqua dest. versetzt und 10 Minuten im Wasserbad erhitzt. Dieses Kochen dient der Spaltung verschiedener Substanzen, so daß diese nicht bromiert werden und in den Äther übergehen können. Die Probe wird auf Zimmertemperatur abgekühlt. 0,6 ml Bromwasser (im Überschuß) wird zur Bromierung zugegeben und 10 Minuten stehen gelassen. Die Oxydation wird mit 0,4 ml 1n Kaliumbromid und 2 ml 1,5n Kaliumpermanganat durchgeführt. 10 Minuten stehen lassen. Darnach wird mit 3,5 %igem Wasserstoffsuperoxyd tropfenweise entfärbt, wobei ein Überschuß streng zu vermeiden ist. Aus dieser Probe wird nun Pentabromaceton extrahiert mit Petroleumäther (Kp 40-60° C, 5 ml) und mit 2 ml aqua dest. gewaschen. Dieser Vorgang wird wiederholt, die beiden Petroleumätherextrakte vereinigt und 4 mal mit je 2 ml aqua dest. gewaschen. Nun wird Pentabromaceton in die goldgelbe Farbe übergeführt durch Zugabe von 3, dann 2 und schließlich 1 ml 4 %igem Natriumsulfid $\text{Na}_2\text{S} \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$. Der Petroläther wird abgetrennt, dann die gelbe Farbe mit Aceton stabilisiert; es wird bis 10 ml mit Aceton aufgefüllt und innerhalb 10 Minuten im Photometer gegen Wasser die Extinktion abgelesen. Das Absorptionsmaximum der Farbe liegt bei 450 m μ (NATELSON, LUGOVOY und PINCUS). Es wurde zur Ablesung ein Filter von 492 m μ verwendet. Der Citronensäuregehalt wird an einer Eichkurve abgelesen. Die Na_2S -Lösung zeigt nie 100 %ige Durchlässigkeit gegen Wasser, sondern nur 85-99 % (NATELSON und Mitarbeiter). Deswegen wurden Na_2S -Lösungen, die weniger als 95 % Durchlässigkeit gegen Wasser zeigten, nicht verwendet. Die Methode hat eine Genauigkeit von $\pm 5 \%$.

y
Extinction

0,6

0,55

0,5

0,45

0,4

0,35

0,3

0,25

0,2

0,15

0,1

0,05

$$3750 \cdot y = x$$

100 200 300 400 500 600 700 800 900 1000 1100 1200 1300 1400 1500 1600 1700 1800 1900 2000 2100

Abb. 1: Eichkurve für die Citronensäurebestimmung.

III. Calciumbestimmung im Harn mit dem Photometer

Der NaCl-Gehalt des Harnes schwankt nach duMONT und NOWAK normalerweise innerhalb weiter Grenzen. Da die Natriumlinie durch ihre intensive Färbung die Ablesung der Intensität der Ca-Linie stark beeinflusst, muß die Natriumkonzentration berücksichtigt werden, wenn man ein richtiges Ergebnis erhalten will. Bei der Ca-Bestimmung im Serum wird deshalb der Nullpunkt nicht mit destilliertem Wasser, sondern mit einer Kompensationslösung festgelegt, die 330 mg% Na enthält und zum Gebrauch 1 : 20 verdünnt wird (demnach ein Na-Gehalt von 16,5 mg%). Auch die Standardlösung zur Festlegung des Fixpunktes enthält 330 mg% Na, 15 mg% K und 10 mg% Ca. Sie wird auch 1 : 20 verdünnt. Bei der Ca-Bestimmung im Harn wird nun dieser so verdünnt, daß er ebenfalls 16,5 mg% Na enthält. Deswegen muß vorher eine Na-Bestimmung durchgeführt werden. Die dabei entstandene Verdünnung ist dann bei der Berechnung des Ca zu berücksichtigen. So können die Kompensationslösung und die Standardlösung ebenfalls für den Harn verwendet werden. Ergab sich also z. B. eine Na-Konzentration von 200 mg%, so ist statt einer Verdünnung des Harnes von 1 : 20 eine Verdünnung von $(330 : 200 = a) \ a : 20$ zu verwenden. Um die entstandene Verdünnung zu berücksichtigen, muß das Resultat mit $1/a$ multipliziert werden.

IV. p_H - Bestimmung

Der p_H -Wert wurde mit dem Lyphan-Papier bestimmt. Der Papierstreifen ist mit Indikator- und Vergleichsfarben imprägniert. Er wird kurz eingetaucht und anschließend die Indikatorfärbung mit der Vergleichsfärbung - auch in der Durchsicht - verglichen, und der p_H -Wert abgelesen. Der p_H -Wert kann mit dieser Methode mit einer Genauigkeit von $\pm 0,1$ abgelesen werden. Genauere Angaben im Text ha-

ben sich auf rechnerisch-statistischem Wege ergeben.

WIRKUNG ORALER LACTATZUFUHR BEI GESUNDEN

I. Die Milchsäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr

Zunächst bestimmten wir die Lactatausscheidung bei drei gesunden Versuchspersonen in 24-Stunden-Harnen. Da das normalerweise in der Nahrung enthaltene und im intermediären Stoffwechsel entstehende Lactat weiterverarbeitet wird, ist die Ausscheidung von Milchsäure im Urin gering. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 100-600 mg/die. Wir fanden 74,8 mg/die Lactatausscheidung bei normalen Personen.

Bei Versuchsperson A schwankte die tägliche Lactatausscheidung im Urin zwischen 14,7 mg als dem niedrigsten und 124,4 mg als dem höchsten Wert; der Tagesdurchschnitt lag bei 64,2 mg.

Betrachtet man dieselben Werte bei Versuchsperson B, so findet man, daß diese ungefähr im gleichen Schwankungsbereich liegen. Die Lactatausscheidung liegt mit ihrem geringsten Wert von 44,4 mg und dem höchsten Wert von 153,4 mg in derselben Größenordnung wie bei Versuchsperson A. Der Durchschnittswert liegt mit 93,6 mg allerdings etwas höher.

Bei Versuchsperson C liegen zwei Werte mit 70,3 und 67 mg Ausscheidung im Sammelurin vor. Diese liegen somit durchaus im gleichen Größenbereich.

Wir beobachteten nun bei diesen drei Versuchspersonen die Lactatausscheidung nach Verabreichung von 1 bzw. 2 g, D, L-Calciumlactat vor Beginn der Sammelperiode.

Bei A wurde durch Verabreichung von einem g Calciumlactat eine Ausscheidung zwischen 63,4 mg und 152,5 mg gemessen. Der Mittel-

wert stieg auf 101,6 mg im Vergleich zu 61,7 mg ohne Lactatzufuhr. Diese Werte liegen noch in der Normausscheidung und in derselben Größenordnung wie ohne orale Lactatzufuhr. Bei oraler Zufuhr von 2 g Calciumlactat betrug die Ausscheidung nur 67,4 mg in 24 Stunden und liegt somit niedriger als bei 1 g Zufuhr. Die Konzentration betrug 8,0 mg% als tiefsten und 17,94 mg% als höchsten Wert bei 1 g Lactatgabe, im Durchschnitt 11,42 mg%; dagegen betrug die durchschnittliche Konzentration ohne Lactatgabe 7,068 mg% und schwankte zwischen 2,6 und 12,4 mg%.

Bei B wurden 97,3 mg ausgeschieden im Vergleich zu 93,6 mg ohne Lactatzufuhr. Die Konzentration schwankte zwischen 4,4 mg% und 10,4 mg% ohne orale Zufuhr, mit einem Durchschnitt von 7,07 mg% bzw. 6,7 mg% bei oraler Zufuhr von 2 g D, L-Calciumlactat.

Bei C wurde ebenfalls ein ähnlicher Wert wie ohne orale Zufuhr gefunden (68,65 mg): 75,4 mg Ausscheidung bei 2 g Lactateinnahme.

Die durchschnittliche tägliche Ausscheidung betrug bei allen Gesunden 78,6 mg ohne orale Zufuhr und 89,3 mg bei oraler Milchsäurezufuhr. Dies entspricht einer Zunahme von 13,6 %.

Tab. I : L-Lactatbestimmung im Harn von Gesunden

cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	mg in der gesamten Urinmenge	Mittel- wert m val
Versuchsperson A; kein Lactat eingenommen						
1. 580		0,017 0,023	2,159 2,92	2,54	14,724	0,0282
2. 1000		0,102 0,094	11,954 11,938	12,444	124,44	0,1382
3. 1000		0,02 0,022	2,54 2,794	2,667	26,67	0,0296

cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	mg in der gesamten Urinmenge	Mittel- wert m val
---------------------------------	----------------	-----------------	-----	------------------------	------------------------------------	--------------------------

2.) 1 g DL-Lactat oral eingenommen. Versuchsperson A (= 3,24 mval L-Lactat

1. 1200		0,065 0,064	8,275 8,128	8,201	99,06	0,918
2. 850		0,138 0,143	17,446 18,161	17,8085	152,51975	1,991
3. 785	6,1	0,064 0,061	8,268 7,887	8,0775	63,408375	0,897

3.) Harnuntersuchungen bei Versuchsperson B. Kein Lactat oral eingenommen

1. 1000	6,7	0,08 0,09	9,36 11,43	10,395	103,95	1,152
2. 1080	5,1	0,03 0,042	3,81 5,334	4,572	49,3776	0,507
3. 1000	6,7	0,03 0,04	3,81 5,08	4,445	44,45	0,494
4. 890	7,5	0,12 0,138	15,24 17,446	16,343	153,4527	1,152
5. 950	6,7	0,071 0,084	9,017 10,668	9,8425	93,49375	1,092

4.) 2 g DL-Calciumlactat von Versuchsperson A eingenommen; Serumuntersuchung (= 6,48 g mval Calciumlactat)

1. nach 1 h abgenommen		0,186 0,23	22,822 29,21	16,016		1,78
2. nach 3 h abgenommen		0,205 0,125	26,035 15,875	20,955		2,321

II. Schwankungen der Milchsäureausscheidung im Laufe des Tages

In einer zweiten Versuchsreihe untersuchten wir die Milchsäureausscheidung in den einzelnen Harnportionen der drei Versuchspersonen A, B, C; bei A zwei Tage ohne orale Zufuhr, einen Tag mit 2 g Lactatgabe und einen Tag lang nach Genuß einer Portion Sauerkraut, welche besonders reich an Milchsäure ist; bei B einen Tag ohne und einen Tag mit 2 g Lactatzufuhr; bei C zwei Tage ohne und einen Tag mit 2 g oraler Lactatzufuhr.

Bei A wurde hierbei der höchste Wert mit 19,8 mg um 6⁰⁰ Uhr früh und dem tiefsten mit 2,4 mg um 10⁰⁰ Uhr des ersten Tages erreicht. Die Konzentration erreichte ebenfalls um 6⁰⁰ Uhr des zweiten Tages mit 15,8 mg% ihren höchsten Wert und um 8⁰⁰ Uhr des ersten Tages mit 2,3 mg% ihren tiefsten Wert. Nach Zufuhr von Calciumlactat wurde als höchster Wert 47,5 mg ausgeschieden und am geringsten war die Ausscheidung mit 1,7 mg um 22⁰⁰ Uhr. Die Konzentration erreichte mit 24,4 mg% um 22⁰⁰ Uhr ihren höchsten Wert und mit 6,4 mg% um 20⁰⁰ Uhr ihren tiefsten Wert. Die durchschnittliche Ausscheidung pro Harnportion (= 2-Stunden-Wert) betrug ohne Lactatgabe 7,94 mg, bei 2 g Lactatverabfolgung 7,48 mg und bei einer Portion Sauerkraut 8,8 mg; hierbei lag die Konzentration zuerst bei 8,85 mg%, bei Lactatzufuhr bei 11,8 mg% und bei Sauerkraut bei 12,3 mg%. Bei B wurden ohne Lactatgaben 17,6 mg als höchster und 9,0 mg als niedrigster Wert ohne Lactatgabe erzielt. Nach 2 g Lactatgabe betrug der höchste Wert 47,8 mg und der tiefste 1,1 mg. Die Gesamtausscheidung betrug 117,1 mg ohne orale Zufuhr und mit Lactat 97,29 mg. Die durchschnittliche Ausscheidung pro Harnportion (= 2-Stunden-Wert) betrug 14,6 mg ohne orale Zufuhr gegen 10,8 mg mit 2 g oraler Zufuhr und ebenso sank die durchschnittliche Konzentration von 12,8 mg% auf 6,7 mg%. Bei C war der niedrigste Wert 2,3 mg und der höchste 31,1 mg bei keiner

oralen Zufuhr; bei oraler Zufuhr von 2 g Lactat 23,0 mg als Spitze und 6,7 mg war die tiefste Stelle. Die durchschnittliche Ausscheidung lag bei 10,6 mg bei einer durchschnittlichen Konzentration von 3,81 mg% ohne orale Einnahme von Milchsäure und bei 12,7 mg durchschnittlicher Ausscheidung bei einer Konzentration von 4,6 mg% nach 2 g oraler Lactateinnahme.

Man ersieht daraus, daß die Werte alle in der gleichen Größenordnung liegen; bei A und C waren die Werte nach oraler Zufuhr etwas größer, bei B kleiner als bei keiner oralen Milchsäurezufuhr, jedoch nur in so geringem Maße, daß sich die Veränderungen innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite bewegen.

Ein bemerkenswerter Einfluß von Citronensäuregabe auf die Ausscheidung von Milchsäure wurde festgestellt. Bei A wurde die Lactatausscheidung nach 2 g oraler Citronensäuregabe im Laufe eines Tages beobachtet. Sie erreichte mit 77,4 mg den höchsten und mit 3,8 mg den tiefsten Wert und betrug durchschnittlich 24,7 mg bei einer Gesamtausscheidung von 222,6 mg; bei einer durchschnittlichen Konzentration von 10,9 mg% und einem tiefsten Wert bei 2,4 mg% und einem höchsten von 18,7 mg%. Die Ausscheidung von L-Lactat war somit nach oraler Gabe von 5 g Citronensäure die höchste Ausscheidung von allen untersuchten Proben.

Tab. II: L-Lactatbestimmung im Harn bei Versuchsperson A im

Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
1.) Kein Lactat eingenommen							
1. 6.00	650	5,8	0,015 0,02	1,905 3,81	2,8575	0,317	18,573775
2. 8.00	115	6,6	0,016 0,058	2,032 2,667	2,3495	0,26	2,701925
3. 10.00	35	6,1	0,052 0,058	6,604 7,376	6,99	0,776	2,4465
4. 12.00	55	6,4	0,089 0,095	11,403 12,065	11,734	1,305	6,4537
5. 14.00	48	5,1	0,055 0,061	6,985 7,747	7,366	0,82	3,53568
6. 16.00	52	4,8	0,09 0,106	11,43 13,462	12,446	1,383	6,47192
7. 18.00	58	5,2	0,11 0,092	13,97 11,684	12,827	1,422	7,45966
8. 20.00	50	5,1	0,052 0,06	6,604 7,62	7,112	0,79	3,556
9. 22.00	50	5,1	0,062 0,05	7,874 6,35	7,112	0,79	3,556
2.) Kein Lactat oral eingenommen							
1. 10.00	160	7,2	0,05 0,055	6,35 6,985	6,675	0,741	10,68
2. 12.00	90	7,5	0,075 0,07	9,525 8,89	9,2075	1,022	8,28675
3. 14.00	52	5,5	0,09 0,1	11,43 12,7	12,065	1,34	6,2738
4. 16.00	150	7,8	0,045 0,05	5,715 6,35	6,0325	0,672	9,04875
5. 18.00	75	7,5	0,063 0,065	8,001 8,763	8,382	0,313	6,2865

Uhrzeit	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	mg %	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
6. 20.00	73	5,8	0,071 0,08	9,017 10,16	9,5885	1,09	6,9996
7. 22.00	70	5,1	0,078 0,087	9,906 11,749	10,8275	1,201	7,57935
8. 24.00	85	5,5	0,076 0,081	9,652 10,287	9,9695	1,105	8,974
9. 6.00	125	5,8	0,122 0,128	15,494 16,256	15,875	1,76	19,84275
10. 8.00	135	5,8	0,069 0,073	8,763 9,271	9,017	1,002	12,37293

3.) Eine Portion Sauerkraut früh morgens gegessen

1. 8.00	62	5,8	0,092 0,085	11,684 10,795	11,2395	1,248	6,96869
2. 10.00	88	5,4	0,101 0,095	12,827 12,065	12,446	1,382	10,95248
3. 12.00	150	4,8	0,06 0,07	7,62 8,89	8,255	0,917	12,3825
4. 14.00	70	5,2	0,108 0,098	13,716 12,446	13,081	1,45	9,1567
5. 16.00	74	6,0	0,142 0,15	18,034 19,05	18,542	2,06	13,72108
6. 18.00	52	5,8	0,152 0,141	19,304 17,907	18,6055	2,07	9,67486
7. 20.00	90	5,8	0,065 0,073	8,255 9,271	8,763	0,973	7,8887
8. 22.00	22	5,1	0,06 0,061	7,62 7,747	7,6835	0,854	1,69081

4.) 2 D,L-Calciumlactat oral eingenommen, Ver-
suchsperson A. (= 6,48 mval L-Lactat)

1. 6.00	405		0,106 0,085	13,462 9,995	11,7285	1,303	47,500425
2. 8.00	60		0,154 0,182	19,558 22,314	20,936	2,312	12,5616

Uhrzeit	cm ³ Urin	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
3. 10.00	110		0,075 0,059	9,525 7,493	8,509	0,946	9,3599
4. 12.00	120		0,056 0,056	7,112 7,112	7,112	0,791	8,5344
5. 14.00	120		0,104 0,095	14,308 12,065	13,1865	1,462	15,8228
6. 16.00	45		0,085 0,04	9,995 5,08	7,5375	0,838	3,391875
7. 18.00	75		0,05 0,045	6,35 6,858	6,604	0,735	4,953
8. 20.00	55		0,054 0,056	5,715 7,112	6,4135	0,713	3,527425
9. 21.00	17		0,186 0,205	22,822 26,035	24,4275	2,705	1,709925

5.) 2 g Citronensäure (!) eingenommen (= 31,3 mval Citronensäure);
Lactatbestimmung.

Diese Bestimmungen wurden an denselben Harnen ausgeführt wie in
Nr. IX, 6

1. 16.00		0,155 0,133	19,685 16,891	18,288	2,08	37,576
2. 18.00		0,068 0,097	8,556 12,319	10,4375	1,17	5,26875
3. 20.00		0,125 0,125	15,875 15,875	15,875	1,761	10,51875
4. 22.00		0,095 0,077	12,065 9,779	10,922	1,211	21,844
5. 6.00		0,098 0,092	12,366 11,684	12,025	1,338	77,3525
6. 8.00		0,112 0,11	14,224 13,97	14,087	1,561	47,8448
7. 10.00		0,021 0,031	2,67 3,937	3,302	0,367	13,5382
8. 12.00		0,015 0,024	1,905 3,048	2,4765	0,275	3,81475
9. 14.00		0,088 0,123	10,296 12,9921	11,64405	1,292	6,98643

Tab. III: L-Lactatbestimmung im Harn bei Versuchsperson B im Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
1.) Kein Lactat eingenommen							
Diese Untersuchungen wurden an denselben Harnen ausgeführt wie Nr. X, 1							
1. 9.00	52	6,7	0,108 0,168	13,636 21,256	17,446	1,935	9,07192
2. 11.00	75	6,7	0,11 0,147	13,97 18,669	16,317	1,815	10,23775
3. 13.00	70	7,0	0,09 0,118	11,43 14,906	13,168	1,46	9,2176
4. 15.00	200	7,0	0,06 0,058	7,62 8,556	8,088	0,898	16,176
5. 16.00	170	6,7	0,04 0,065	5,08 8,255	6,6675	0,74	11,33475
6. 18.00	290	7,0	0,046 0,031	5,842 3,937	4,8895	0,542	14,39955
7. 20.00	100	7,0	0,16 0,14	26,32 17,78	19,05	2,12	19,05
8. 7.00	160	1,7	0,135 0,141	17,145 17,907	17,526	1,915	27,6422
2.) 2 g D,L-Calciumlactat oral eingenommen. (= 6,48 mval L-Lactat)							
1. 8.00	350	6,6	0,116 0,102	14,732 12,954	13,843	1,54	47,8
2. 10.00	78	6,6	0,103 0,102	13,081 13,208	13,1445	1,461	10,25
3. 12.00	85	6,9	0,071 0,063	9,017 8,001	8,509	0,945	7,28
4. 14.00	73	6,6	0,05 0,058	6,35 7,286	6,818	0,756	4,98
5. 16.00	110	6,6	0,078 0,089	9,826 10,033	9,9295	1,102	10,92
6. 18.00	54	6,6	0,098 0,127	12,366 16,129	14,2475	1,582	7,68

Uhrzeit	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
7. 20.00	55	6,0	0,034 0,028	4,318 3,476	3,897	0,433	2,141
8. 22.00	115	6,9	0,007 0,009	0,889 1,143	1,016	0,1129	1,167
9. 8.00	270	6,3	0,01 0,019	1,27 2,933	2,1015	0,206	4,98

Tab. IV: L-Lactatbestimmung im Harn bei Versuchsperson C im Laufe des Tages

1.) Keine Milchsäure oral eingenommen

1. 14.30	215	4,7	0,016 0,025	2,032 3,175	2,6035	0,289	5,597525
2. 19.45	205	5,2	0,012 0,01	1,524 1,27	1,397	0,1552	2,86385
3. 23.00	300	7,2	0,055 0,04	6,985 5,08	6,0325	0,671	18,0975
4. 6.30	385	6,3	0,02 0,025	2,54 3,175	2,8575	0,317	10,901075
5. 12.00	380	4,8	0,051 0,053	6,477 6,731	6,604	0,735	25,0944
6. 14.25	100	4,7	0,06 0,065	7,62 8,255	7,9375	0,848	7,6375

2.) Keine Milchsäure oral eingenommen

Die Untersuchungen wurden an denselben Harnen ausgeführt wie Nr. XI, 1

1. 17.30	250	6,3	0,031 0,034	3,937 4,318	4,1275	0,456	10,31875
2. 19.30	110	4,8	0,033 0,043	4,191 5,461	4,826	0,535	5,3086
3. 1.00	270	5,2	0,012 0,021	1,5224 2,667	2,0955	0,232	7,65785
4. 6.00	520	5,4	0,005 0,003	0,508 0,381	0,4445	0,0494	2,3114

Uhrzeit	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in d. Urin- menge
5. 9.00	200	5,4	0,011 0,021	1,397 2,667	2,027	0,225	4,054
6. 12.00	470	5,8	0,05 0,056	6,35 7,112	6,731	0,736	31,1657
7. 15.00	290	5,2	0,016 0,02	2,032 2,54	2,286	0,254	6,6274

3.) 2 g D,L-Calciumlactat oral eingenommen (= 6,48 mval L-Lactat)

1. 14.00	145	5,2	0,045 0,05	5,715 6,35	6,0325	0,67	8,747125
2. 18.15	126	4,8	0,035 0,05	4,345 6,35	5,3475	0,594	6,73785
3. 4.00	315	6,1	0,06 0,055	7,62 6,985	7,3025	0,813	23,002875
4. 10.40	170	5,3	0,05 0,052	6,35 6,604	6,477	0,72	11,0109
5. 12.30	225	4,7	0,038 0,043	4,726 5,451	5,0885	0,576	11,674125
6. 16.00	315	4,7	0,035 0,0375	4,345 4,6625	4,50375	0,501	14,188125

III. Beobachtungen über einen Zusammenhang von Tageszeit und Lactatausscheidung

Vergleicht man die höchste Ausscheidungs-
menge pro 2-Stunden-
Wert mit der Tageszeit, so kann man feststellen, daß in der ersten
Harnportion früh morgens häufig mehr ausgeschieden wird als im wei-
teren Tageslauf. Die Konzentrationsschwankungen lassen keine Abhän-
gigkeit von der Tageszeit erkennen. Für die geringsten ausgeschiede-
nen Lactatmengen und die niedrigsten Lactatkonzentrationen pro Harn-
portion (2-Stunden-Wert) sind nur mit aller Vorsicht die späten Abend-

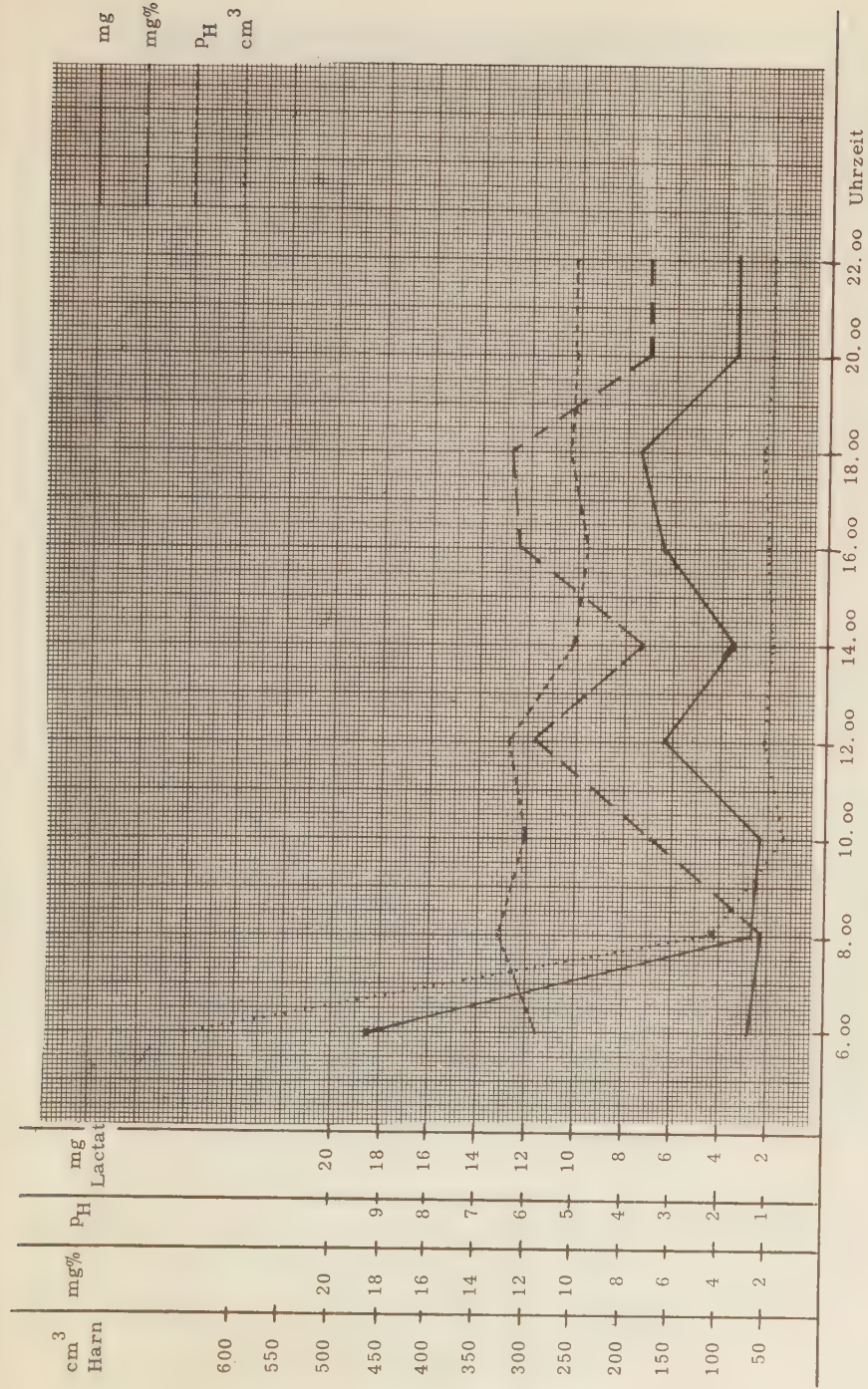


Abb. 2a: Lactatausscheidung der Versuchsperson A im Laufe des Tages. Keine orale Lactatzufuhr.

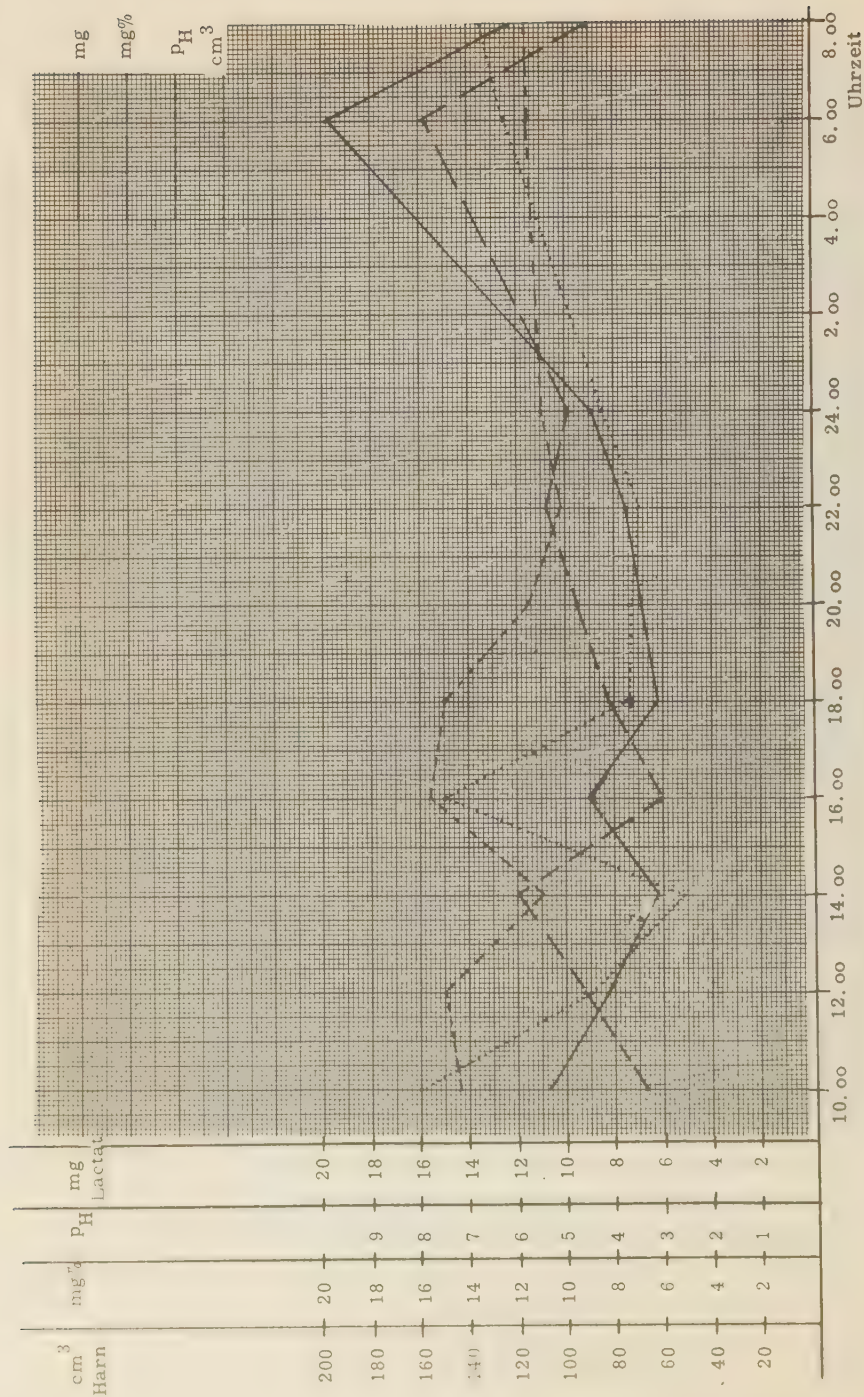


Abb. 2b: Lactatausscheidung der Versuchsperson A im Laufe des Tages. Keine orale Lactatzufuhr.

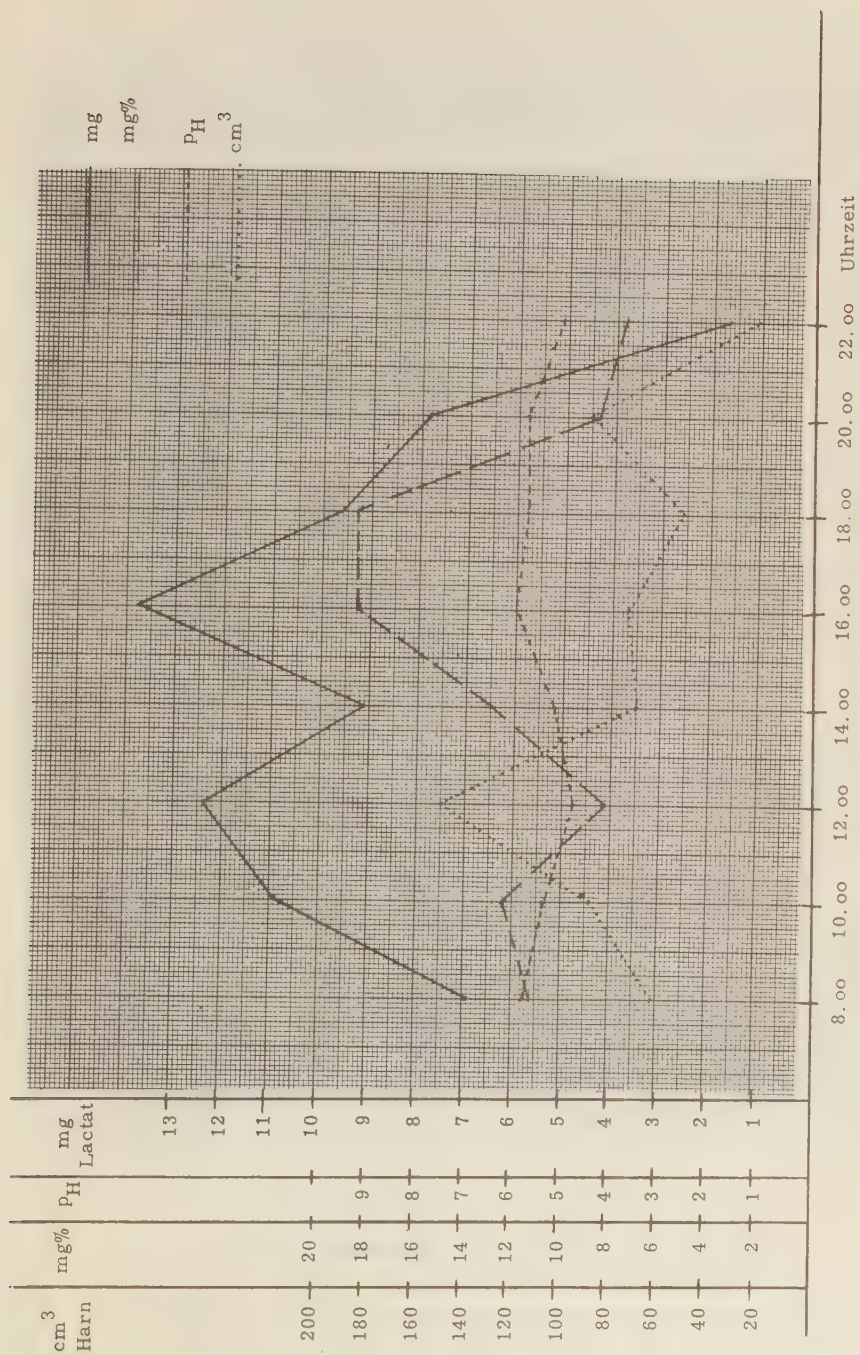


Abb. 2c: Lactatausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages. Eine Portion Sauerkraut gegessen.

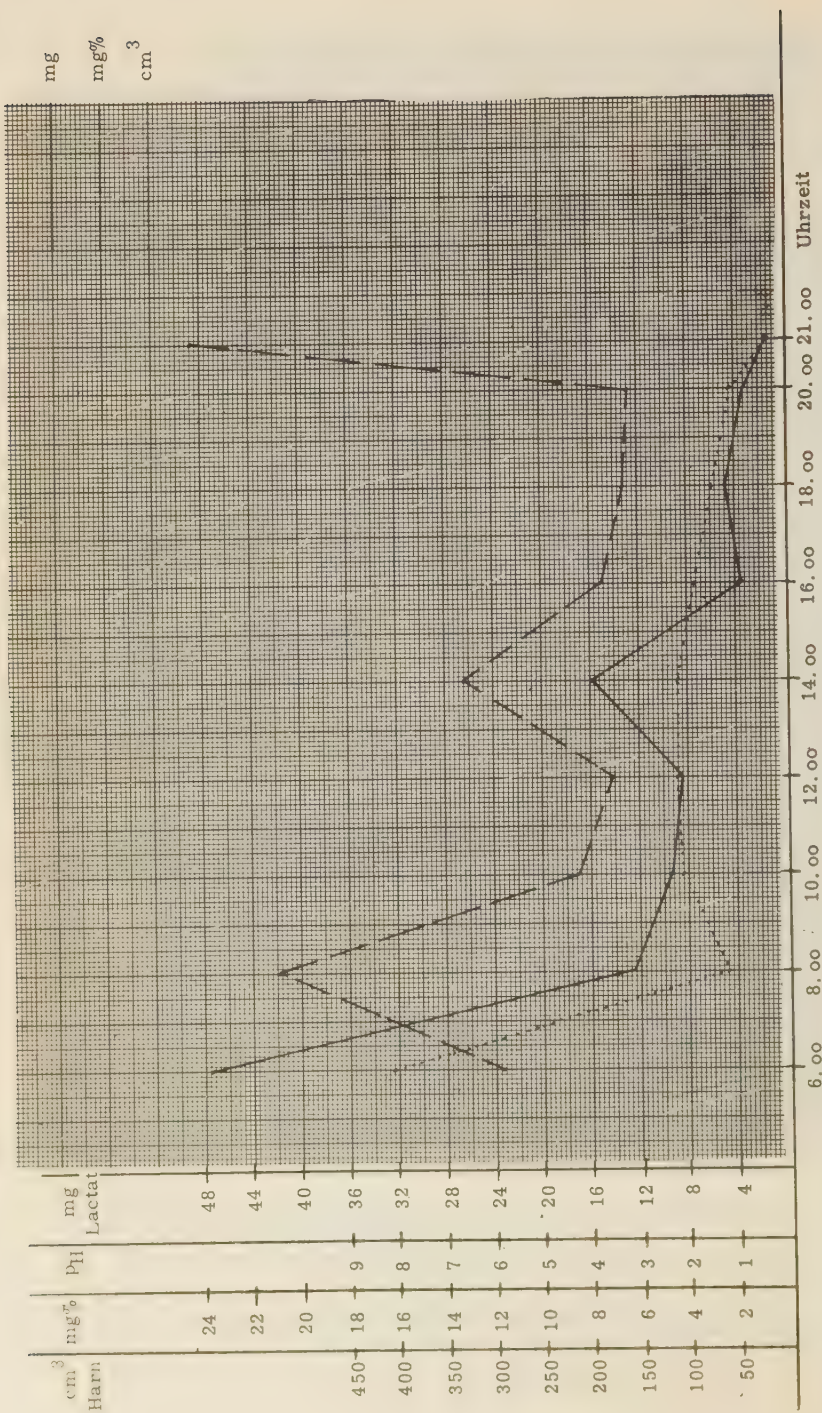


Abb. 2d: Lactatausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages. 2 g Lactat oral zugeführt.

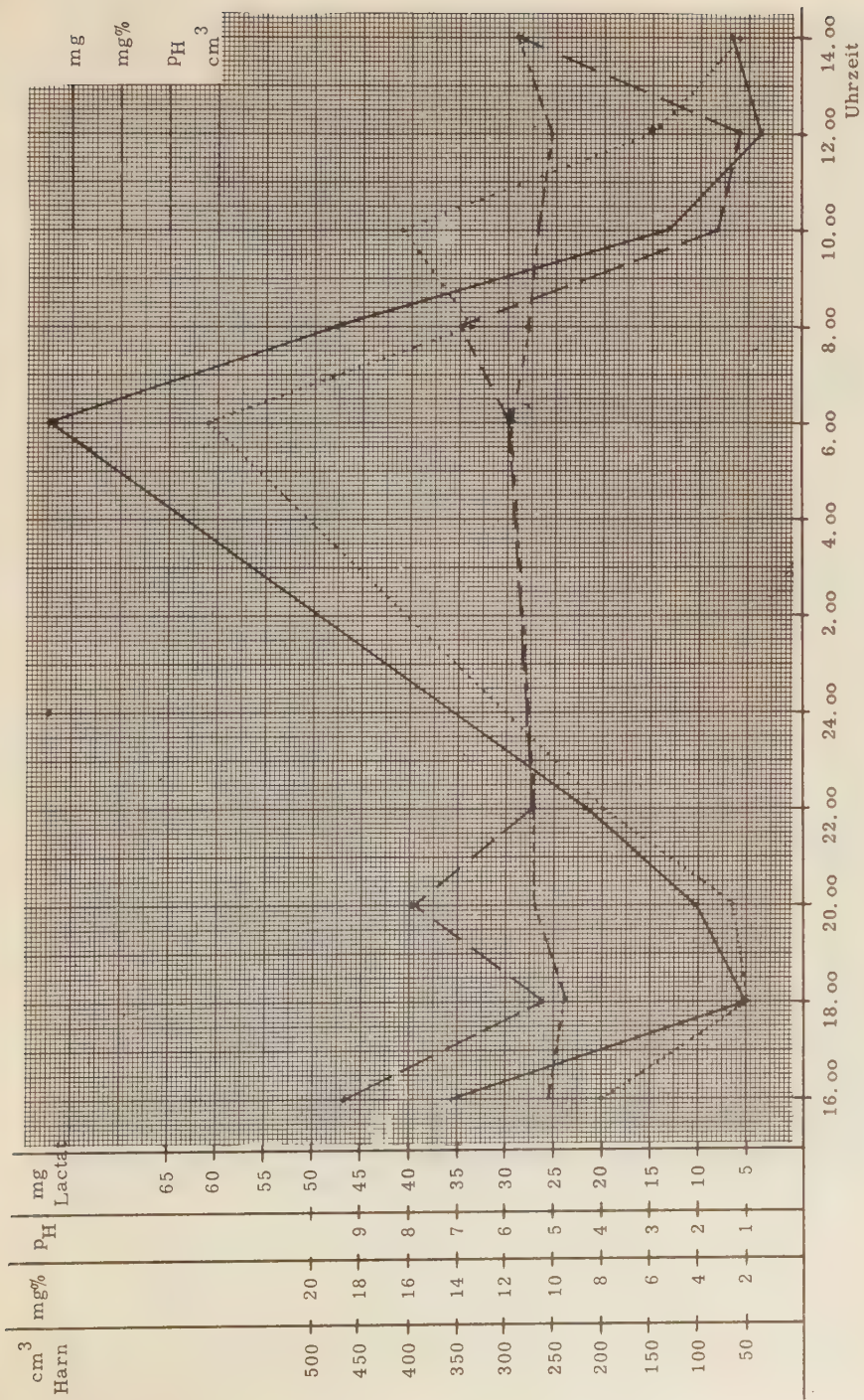


Abb. 2c: Lactatbestimmung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages. 2 g Citronensäure oral zugeführt.

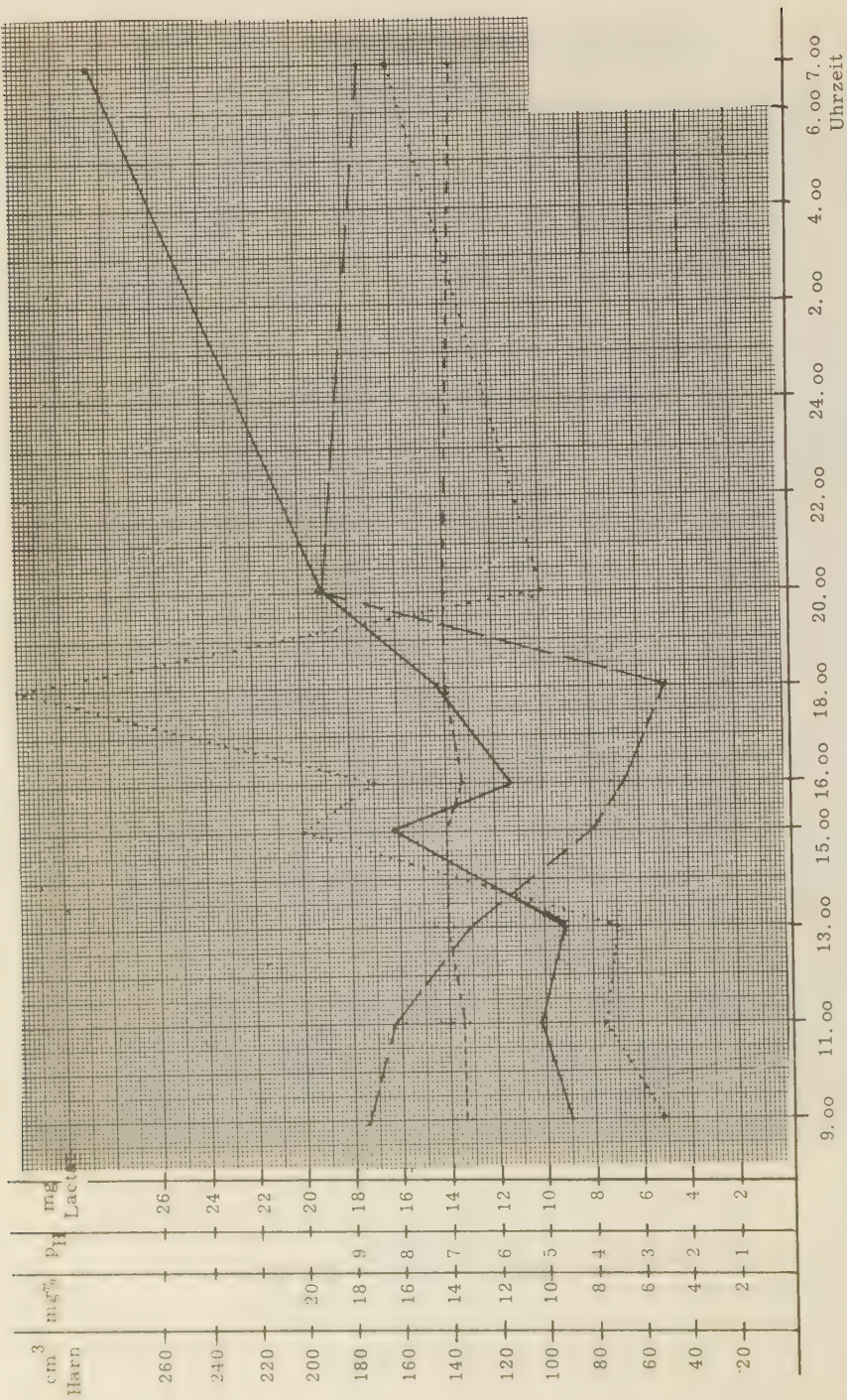


Abb. 3a: Lactatbestimmung bei Versuchsperson B im Laufe des Tages. Kein Lactat oral zugeführt.

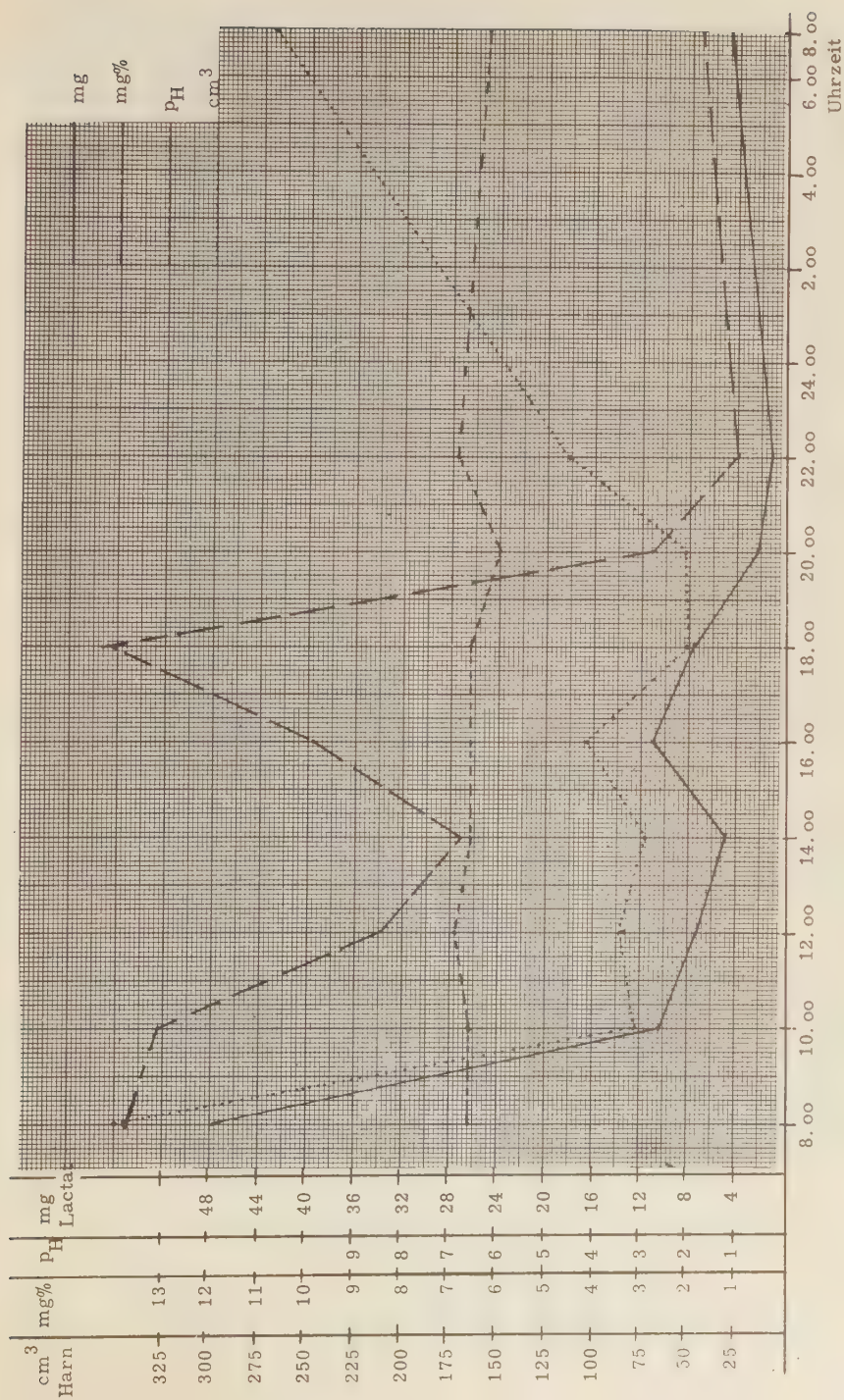


Abb. 3b: Lactatbestimmung bei Versuchsperson B im Laufe des Tages. 2 g Lactat oral zugeführt.

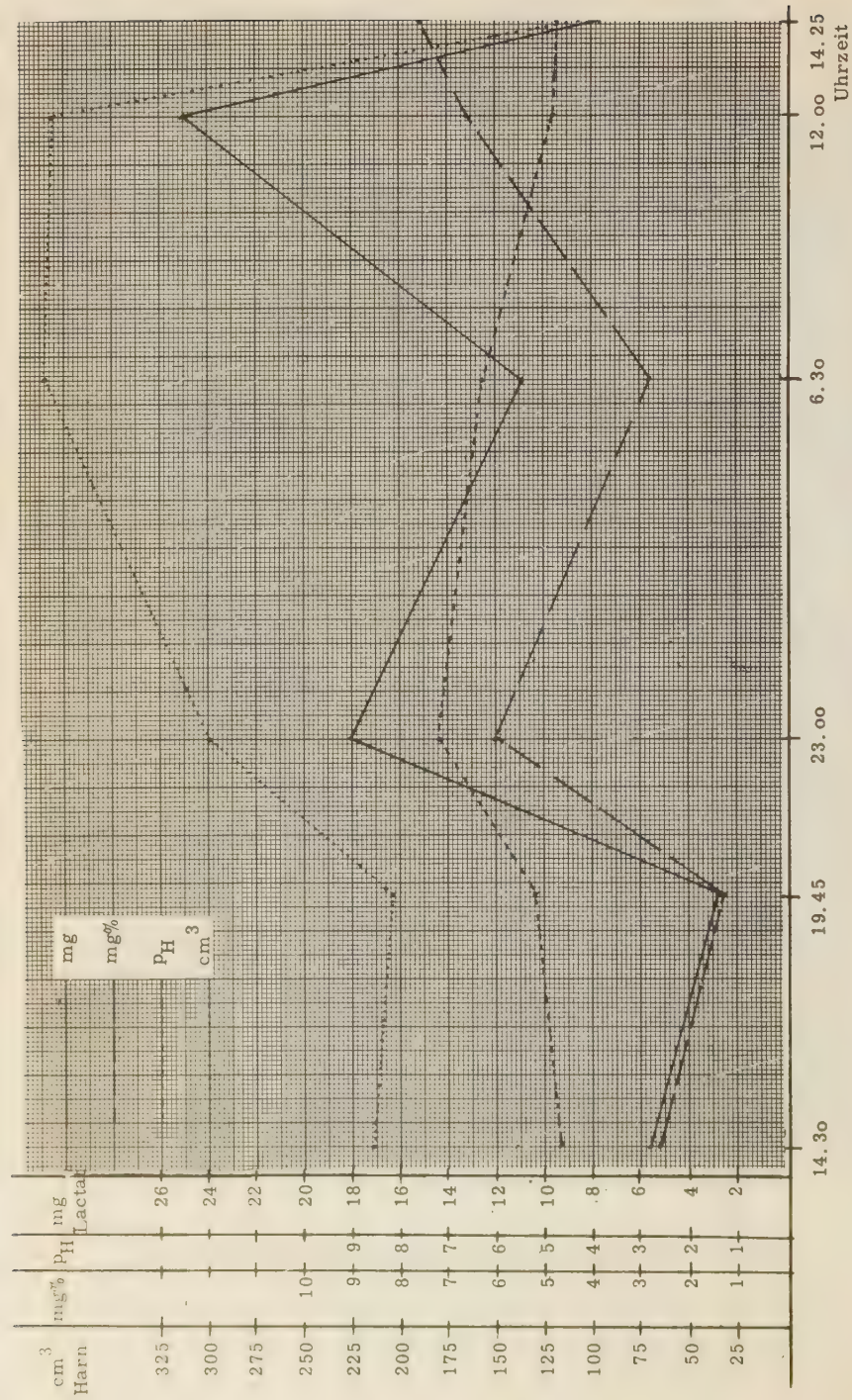


Abb. 4a: Lactatbestimmung bei Versuchsperson C im Laufe des Tages. Kein Lactat oral zugeführt.

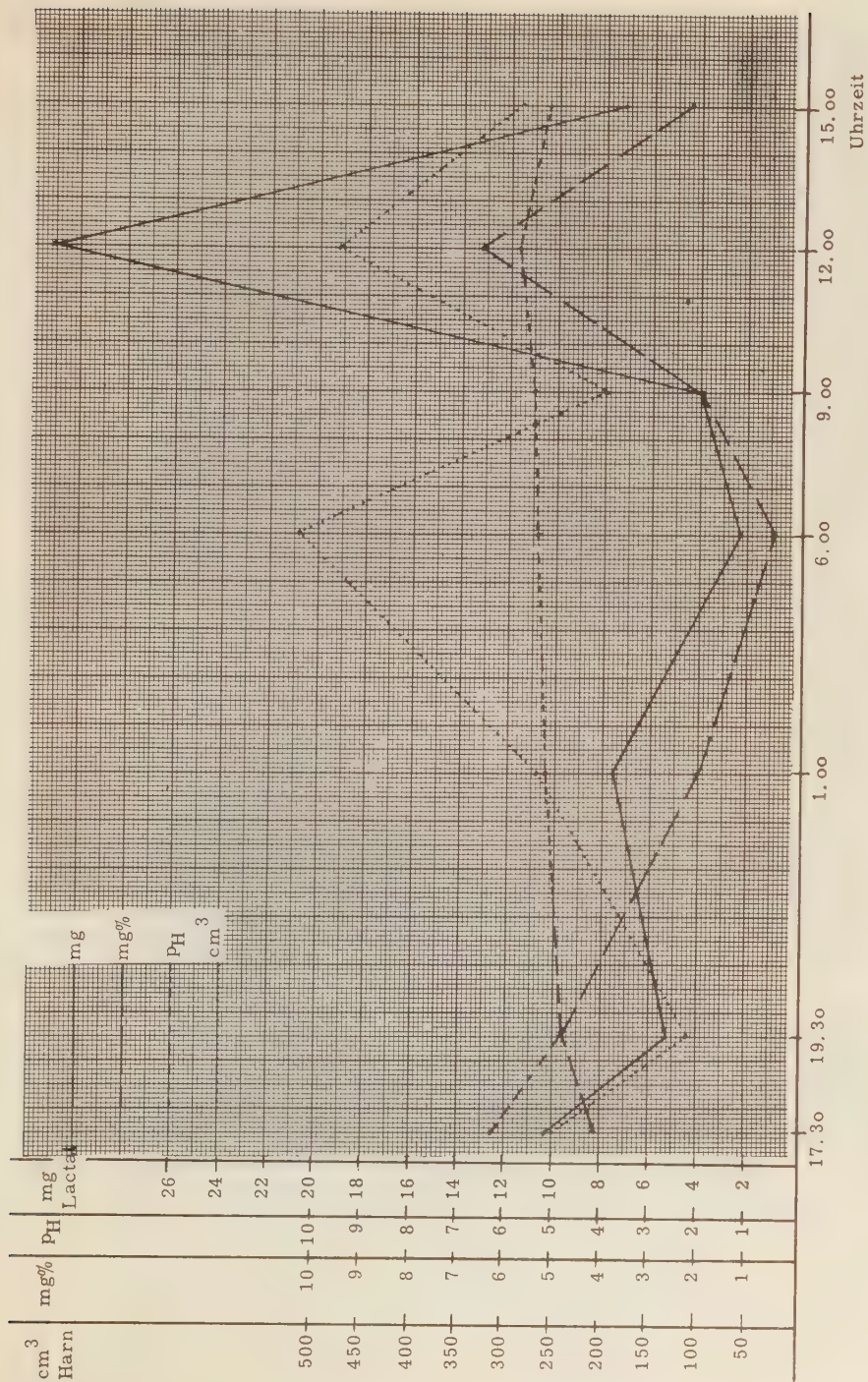


Abb. 4b: Lactatbestimmung bei Versuchsperson C im Laufe des Tages. Kein Lactat oral zugeführt.

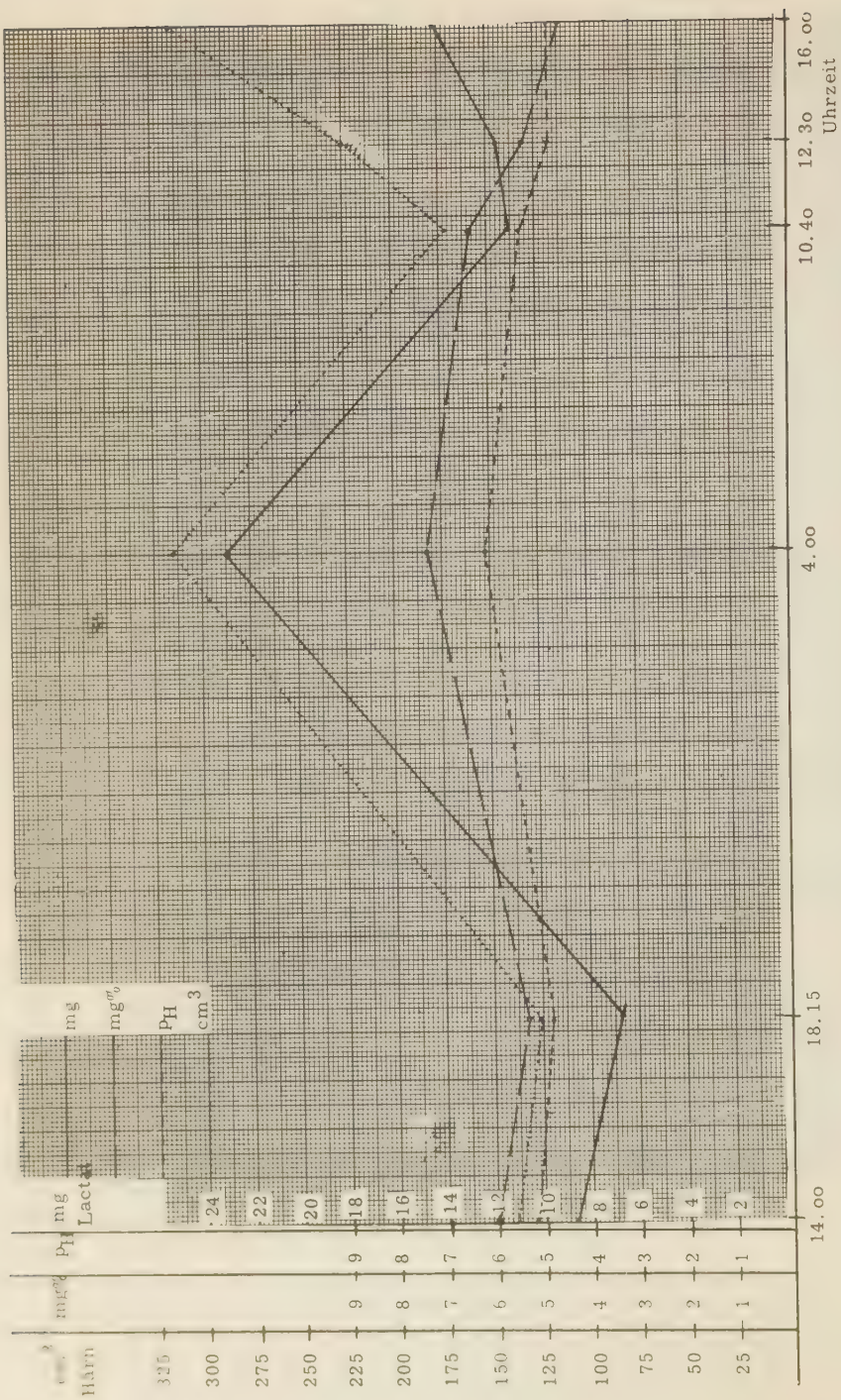


Abb. 4c: Lactatbestimmung bei Versuchsperson C im Laufe des Tages. 2 g Lactat oral zugeführt.

stunden als Bevorzugung zu nennen. Ein sicherer Zusammenhang läßt sich auf keinen Fall ableiten.

Tageszeit der:

Höchstaus- scheidung	Tiefstaus- scheidung	Höchstkon- zentration	Tiefstkon- zentration
4.00	6.00	4.00	6.00
6.00	9.00	6.00	8.00
6.00	10.00	12.00	12.00
6.00	12.00	14.25	16.00
6.00	14.00	16.00	16.00
7.00	18.15	18.00	18.00
8.00	19.45	18.00	19.45
12.00	21.00	18.00	20.00
12.00	22.00	20.00	22.00
16.00	22.00	21.00	22.00

IV. Beziehungen des p_H zur Lactatausscheidung

Bei Beobachtung der Lactatausscheidung während des Tages kann man keine Beziehung bei den drei Versuchspersonen A, B und C zwischen dem p_H und der Tageszeit erkennen. Es kann auch keine Beziehung zwischen der Höhe der Lactatausscheidung und der Ansäuerung des Urins festgestellt werden. Daraus muß man schließen, daß das Lactat bei der Säuerung des Urins keinen ausschlaggebenden Faktor darstellt. Bei allen drei Versuchspersonen wurde durch orale Calciumlactatverabreichung an diesen Tagen im statischen Mittel eine geringgradig erhöhte Säuerung des Urins überraschenderweise festgestellt. Bei A betrug das p_H ohne Lactatzufuhr im Durchschnitt 5,57 an dem einen und 6,35 am zweiten Tag; nach Lactatzufuhr 5,47 und nach einer Portion Sauerkraut 5,48. Bei B wurde im Harn eine

Ansäuerung von 6,85 auf 6,56 beobachtet und bei Versuchsperson C von 5,48 und 5,44 auf 5,13. Der Effekt ist so gering, daß durch Calciumlactatzufuhr nur eine sehr geringfügige Änderung und keineswegs aber eine wesentliche Säuerung oder Alkalisierung erreicht werden kann.

WIRKUNG ORALER CITRONENSÄUREZUFUHR BEI GESUNDEN

I. Die Citronensäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Citronensäureausscheidung bei den drei gesunden Versuchspersonen A, B und C im 24-Stunden-Urin festgestellt. Die Angaben in der Literatur geben eine tägliche Ausscheidung zwischen 128-1228 mg/die an. Die Citronensäure ist in den Nahrungsmitteln unterschiedlich vorhanden, jedoch enthalten die meisten Nahrungsmittel im allgemeinen nur wenig Citronensäure, außer Citronen die rund 3800 mg pro Stück enthalten.

Bei der Versuchsperson A schwankte die Citronensäuremenge im Sammelurin zwischen 162,5 mg und 1671 mg mit einem durchschnittlichen Wert von 1100,9 mg. Bemerkenswert ist auch, daß die geringste Konzentration mit 162,5 mg/l am Tage der niedrigsten Gesamtausscheidung erreicht wurde. Die höchste Konzentration wurde mit 1930 mg/l erreicht, an demselben Tage, an dem die zweithöchste absolute Ausscheidung mit 1542 mg beobachtet wurde. Die durchschnittliche Konzentration lag bei 971,9 mg/l.

Bei Versuchsperson C wurden ähnliche Werte festgestellt. Die Gesamtausscheidung betrug 1704 mg/die bei einer durchschnittlichen Konzentration von 1006,1 mg/l.

Ganz andere Werte wurden bei B gefunden. Die durchschnittliche Ausscheidung betrug nur 281,3 mg/d , also 25,5 % von A und

nur 16,5 % von C. Die höchste Ausscheidung betrug 496 mg und die geringste 176 mg. Die durchschnittliche Konzentration erreichte mit 254,7 mg/l - höchster Wert 461 mg/l und tiefster Wert 176 mg/l - ebenso geringe Werte. Die höchste Konzentration wurde am selben Tage wie die größte Ausscheidung und die geringste am Tage der geringsten Gesamtausscheidung beobachtet.

Außerdem wurde bei zwei Versuchspersonen D und E die Ausscheidung im Sammelurin untersucht. Bei D wurden 136,5 mg, bei E 119,8 mg/die bei einer Konzentration von 195 bzw. 133 mg/l als absolute Ausscheidung festgestellt. Diese Werte entsprechen somit den Werten von Versuchsperson B.

Jetzt wurde in einer zweiten Versuchsreihe 2 g Citronensäure oral verabreicht. Bei A wurde im Sammelurin eine absolute Ausscheidung von durchschnittlich 1193,1 mg beobachtet, also 8,3 % mehr als ohne orale Zufuhr. Die maximale Ausscheidung betrug 2004 mg/d und die minimale Ausscheidung 744 mg/d. Die mittlere Konzentration lag mit 1056 mg/l im selben Größenbereich wie ohne orale Zufuhr. Sie schwankte zwischen 648 mg/l und 1876,5 mg/l. An diesen Tagen wurden ebenfalls geringe bzw. hohe Gesamtausscheidungen erzielt.

Bei Versuchsperson C wurden ebenfalls ähnliche Werte wie ohne orale Zufuhr beobachtet. Die Gesamtausscheidung betrug 1596,8 mg bei einer Konzentration von 840,3 mg/l. Es wurde somit trotz oraler Gaben weniger ausgeschieden als in der ersten Versuchsreihe (6,3 % weniger).

Bei Versuchsperson B konnten die ungewöhnlich niedrigen Werte durch die orale Zufuhr nicht erhöht werden. Die durchschnittliche Menge Citronensäure im Urin lag sogar mit 155,9 mg um 44,6 % unter den vorherigen Werten. Die Konzentration schwankte zwischen 127 und 229,8 mg/l mit einem Durchschnitt von 195,7 mg/l und lag damit entsprechend niedrig.

In einer dritten Versuchsreihe wurden 5 g Citronensäure verab-

reicht. Bei Versuchsperson A wurden dabei 1534,2 mg im Durchschnitt ausgeschieden mit einer größten Menge von 2560 mg und einer geringsten von 318,2 mg. Dies sind 19,3 % mehr als ohne Zufuhr. Dieser durchschnittliche Wert wurde aber auch in einzelnen Werten ohne orale Gabe erreicht. Die Konzentration schwankte zwischen 187,5 und 3372,5 mg/l, bei einem Durchschnitt von 1421,5 mg/l, was ebenfalls eine ähnliche Erhöhung gegenüber der ersten Versuchsreihe bedeutet. Auch hier war die absolute Menge der Citronensäureausscheidung mit der Konzentration ungefähr parallel hoch bzw. niedrig.

Bei Versuchsperson B war die Gesamtausscheidung mit 148,2 mg bei einer Konzentration von 189,0 mg/l im selben Bereich wie in der zweiten Versuchsreihe, jedoch ebenfalls unter den Werten aus der ersten Versuchsreihe. Es konnte somit keine vermehrte Ausscheidung erzielt werden.

Tab. V: Citronensäurebestimmung im Harn bei Versuchsperson A in 24 Stunden

cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mval ^{x)}	Mittel- wert mg%	mg i. d. Gesamt- menge Urin
1. 1200	5,6	0,33 0,11	1239 412	825,5	12,9	82,55	991
2. 1000	4,8	0,305 0,146	1145 508	826,5	12,9	82,56	826,5
3. 1400	5,1	0,061 0,026	229 97,5	163,25	2,54	16,325	229
4. 1000	5,4	0,0266 0,06	100 225	162,5	2,45	16,25	162,5
5. 1250	4,8	0,326 0,303	1223 1137	1180	18,5	118	1473
6. 1050	5,1	0,268 0,215	1007 807	907	14,21	90,7	951

^{x)} Unter Betrachtung der Citronensäure als 3-basige Säure.

cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mval	Mittel- wert mg%	mg i. d. Gesamt- menge Urin
7. 1400	5,4	0,305 0,29	1144 1089	1116,5	17,45	111,65	1540
8. 910	5,1	0,455 0,467	1707 1750	1728,5	27,03	172,85	1570
9. 800	5,1	0,525 0,505	1968 1892	1930 ,	30,05	193	1542
10. 1260	5,4	0,35 0,36	1321 1350	1335,5	20,9	133,55	1671

Tab. VI: Citronensäurebestimmung im Harn bei Versuchsperson A in 24 Stdn.,
nach oraler Zufuhr von 2 g Citronensäure (= 31,32 mval)

1. 1300	5,4	0,44 0,41	1600 1540	1570	24,57	157	2004
2. 1350	4,8	0,143 0,24	546 902	724	11,3	72,4	977
3. 800	5,2	0,48 0,52	1801 1950	1876,5	29,3	187,65	1500
4. 1340	5,4	0,37 0,406	1389 1527	1459	22,78	145,9	1951
5. 900	4,8	0,256 0,21	961 777	869	13,58	86,9	782
6. 1100	5,4	0,43 0,16	1613 600	1106,5	17,3	110,65	1214
7. 900	5,1	0,285 0,195	1070 731	900,5	14,1	90,05	812
8. 1300	5,1	0,255 0,245	995 919	957	14,59	95,7	1241
9. 850	5,1	0,46 0,31	1728 1162	1445	22,6	144,5	1228
10. 1500	5,4	0,192 0,208	720 770	745	11,63	74,5	1117,5
11. 600	4,8	0,325 0,35	1220 1311	1265,5	19,78	126,55	744

cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mval	Mittel- wert mg%	mg i. d. Gesamt- menge Urin
12. 1200	5,4	0,194 0,152	726 570	648	10,12	64,8	798
13. 1150	5,1	0,251 0,219	941 820	880,5	13,79	88,05	1082
14. 800	4,8	0,375 0,28	1408 1051	1229,5	19,2	122,95	981
15. 1600	5,1	0,35 0,285	1312 1069	1190,5	18,6	119,05	1872
16. 1350	5,1	0,201 0,24	754 900	827	12,92	82,7	1093,5

Tab. VII: Citronensäurebestimmung im Harn bei Versuchsperson A in 24 Stdn.
nach oraler Zufuhr von 5 g Citronensäure (=78,3 mval Citronens.)

1. 500	5,1	0,95 0,85	3560 3185	3372,5	52,9	337,25	1689
2. 1180	5,1	0,309 0,34	1160 1278	1219	19,0	121,9	1436
3. 1280	5,4	0,45 0,56	1689 2100	1894,5	29,6	189,45	2421
4. 1700	4,8	0,17 0,16	637 600	618,5	9,75	61,85	1051
5. 1700	5,4	0,045 0,055	169 206	187,5	2,93	18,75	318,2
6. 2080	5,4	0,315 0,31	1170 1162	1166	18,27	116,6	2422
7. 1400	5,4	0,291 0,305	1091 1142	1116,5	17,42	111,65	1561
8. 1300	5,4	0,57 0,48	2139 1800	1969,5	30,78	196,95	2560
9. 1450	5,4	0,231 0,357	876 963	919,5	14,39	91,95	1331
10. 1980	5,1	0,19 0,185	713 694	703,5	11,0	70,35	1247,4

Tab. VIIIa: Citronensäurebestimmung im 24-Stdn-Harn von gesunden Versuchspersonen. Keine orale Citronensäurezufuhr

Ver- suchs- person	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mval	Mittel- wert mg%	mg i. d. Gesamt- menge Urin
1. D.	700	5, 1	0, 064 0, 04	240 150	195	3, 06	19, 5	136, 5
2. E	900	5, 2	0, 033 0, 038	124 142	133	2, 07	13, 3	119, 8
3. B	1000	6, 7	0, 067 0, 053	251 199	225	3, 53	22, 5	225
4. B	1080	5, 1	0, 12 0, 126	450 472	461	7, 23	46, 1	496
5. B	1000 .	6, 7	0, 044 0, 05	165 187	176	2, 76	17, 6	176
6. B	1000	7, 5	0, 055 0, 054	206 202	204	3, 2	20, 4	204

Tab. VIIIb: Citronensäurebestimmung im 24-Stdn-Harn von gesunden Versuchspersonen. 2 g Citronensäure oral eingenommen
(= 31,3 mval Citronensäure)

1. B	760	7, 8	0, 062 0, 061	232 229	230, 5	3, 61	23, 05	175, 2
2. B	1060	7, 5	0, 03 0, 038	112 142	127	1, 99	12, 7	134, 7

Tab. VIIIc: Citronensäurebestimmung im 24-Stdn-Harn von einer gesunden Versuchsperson. 5 g Citronensäure oral eingenommen
(= 78,3 mval Citronensäure)

1. B	670	7, 5	0, 05 0, 04	187 150	168, 5	2, 64	16, 85	112, 8
------	-----	------	----------------	------------	--------	-------	--------	--------

II. Schwankungen der Citronensäureausscheidung im Laufe des Tages

Es wurde nun die Citronensäureausscheidung in den einzelnen Harnportionen (= 2-Stunden-Wert) im Laufe des Tages bestimmt. Bei A wurden hierbei an zwei Tagen pro Sammelabschnitt durchschnittlich 125,3 mg ausgeschieden, mit einem Schwankungsbereich zwischen 13,8 und 597 mg. Die gesamte Ausscheidung war an beiden Tagen mit 1136,6 und 1118,4 mg ungefähr gleich. Die Konzentration betrug durchschnittlich 743,6 mg/l und erreichte mit 1575 mg/l ihr Maximum und mit 322 mg/l ihren Tiefpunkt. Der Gehalt in den einzelnen Portionen ist sehr unterschiedlich; es konnte kein Zusammenhang zwischen Tageszeiten oder Mahlzeiten festgestellt werden.

An drei weiteren Tagen wurden nun je 2 g Citronensäure oral verabfolgt. Die tägliche Ausscheidung lag mit 977,6 mg um 13,4 % niedriger als ohne Zufuhr, jedoch im selben Größenbereich. Die Ausscheidung pro Harnperiode betrug maximal 705 mg und minimal 8,3 mg mit einem Durchschnitt von 155,5 mg. Dabei wurde die niedrigste und die höchste Konzentration am selben Tage beobachtet.

An einem weiteren Tag wurden die Schwankungen nach 5 g oraler Citronensäuregabe beobachtet. Mit 889,6 mg lag die Gesamtausscheidung im Rahmen dessen an anderen Tagen. In den einzelnen Portionen wurde zwischen 13,9 und 152,5 mit einer durchschnittlichen Menge von 88,9 mg ausgeschieden. Die durchschnittliche Konzentration war mit 1629,2 mg/l deutlich erhöht und schwankte zwischen 346,5 und 3710 mg/l; durchschnittlich also 117,8 % mehr als ohne Zufuhr. Diese erhöhte Konzentration wird vor allem auf die geringe Harnmenge dieses Tages zurückgeführt. Die Konzentration war sowohl morgens kurz nach Einnehmen der Citronensäure stark erhöht, aber auch um 20⁰⁰ Uhr, lange nach der Einnahme, sehr hoch mit einem Tiefpunkt dazwischen. Es werden also offenbar die abgesonderten Substanzen in wenig Urin im Laufe des Tages konzentrierter ausgeschieden als

als in reichlich Harn.

Bei B wurden während eines Tages Schwankungen zwischen 9,7 mg und 112,1 mg Citronensäure pro Harnportion gefunden, mit einem Durchschnitt von 34,2 mg. Die Gesamtausscheidung lag mit 305,7 mg wie immer bei B relativ niedrig. Entsprechend niedrig war die Citronensäurekonzentration im Harn mit 257,3 mg/l im Durchschnitt (zwischen 140,5 und 701 mg/l). Nach oraler Einnahme von 2 g Citronensäure lag der Durchschnittsgehalt einer Harnportion (= 2-Stunden-Wert) mit 22,6 mg um 34 % niedriger als zuvor. Die Ausscheidung erreichte dabei mit 44,5 mg einen Höchstwert und mit 7,8 mg einen Tiefpunkt. Die Konzentration lag mit 229,8 mg/l ebenfalls niedriger als vorher, jedoch im selben Größenbereich; sie schwankte zwischen 199,5 mg/l und 244 mg/l. Nach 5 g Citronensäure, oral eingenommen, war die durchschnittliche Ausscheidung mit 20,4 mg noch geringer und betrug damit nur 59,6 % der ersten durchschnittlichen Ausscheidung. Die Ausscheidung schwankte zwischen 4,6 mg und 56,7 mg, die Konzentration zwischen 118 mg/l und 566,5 mg/l bei einem Durchschnitt von 209,5 mg/l, also ebenfalls niedriger als im ersten und im zweiten Fall. Somit wurde bei B keine Steigerung der Ausscheidung trotz oraler Verabfolgung erzielt.

Bei Versuchsperson C wurde ohne orale Zufuhr eine durchschnittliche Citronensäureausscheidung von 243,4 mg pro 2-Stunden-Harnportion festgestellt mit Schwankungen zwischen 78 mg und 642 mg, bei einer Gesamtausscheidung von 1704 mg. Die Konzentration bewegte sich zwischen 309,5 mg/l und 2570 mg/l mit einem Mittel von 1006,1 mg/l. Nach Verabreichung von 2 g Citronensäure oral wurde eine durchschnittliche Ausscheidung von 228,1 mg, d.h. weniger als ohne Zufuhr festgestellt. Es traten an diesem Tag Schwankungen zwischen 51 mg und 921 mg pro 2-Stdn.-Harnportion auf. Die mittlere Konzentration war mit 840,2 mg/l ebenfalls erniedrigt und erreichte mit 2795 mg/l ihren Höchststand und mit 106,1 mg/l ihren Tiefpunkt. Es wurde also bei C nach oraler Citronensäureverabrei-

chung keine Erhöhung der Ausscheidung festgestellt.

Tab. IX: Citronensäurebestimmung bei Versuchsperson A im Harn
im Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg
1.) Keine Citronensäure oral eingenommen								
1. 8.00	90	4,8	0,22 0,24	825 900	867,5	86,25	13,5	77,5
2. 10.00	35	5,6	0,1 0,111	375 413	394	39,4	6,16	13,8
3. 12.00	55	5,4	0,295 0,325	1106 1218	1162	106,2	16,6	58,5
4. 14.00	65	5,4	0,095 0,103	356 386	371	37,1	5,82	24,05
5. 16.00	200	5,4	0,07 0,102	262 382	322	32,2	5,07	64,4
6. 18.00	550	5,4	0,097 0,089	364 334	349	34,9	5,46	192
7. 20.00	200	5,6	0,09 0,107	337 402	369,5	36,95	5,78	73,8
8. 23.00	95	5,4	0,09 0,11	337 412	374,5	37,45	5,86	35,6
9. 6.00	850	5,4	0,19 0,185	713 694	703,5	70,35	11,02	597
2.) 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31,3 mval Citronensäure)								
1. 8.00	90	5,4	0,02 0,038	75 142,7	108,85	10,885	1,695	9,85
2. 10.00	100	5,1	0,102 0,14	382 525	453,5	45,95	7,18	45,35
3. 16.00	200	5,4	0,13 0,085	488 319	403,5	40,35	6,32	80,7

Uhrzeit	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg
4. 19. 00	770	5,4	0,06 0,054	225 202	213,5	21,35	3,34	164,1
5. 23. 30	250	5,1	0,22 0,301	825 1130	977,5	97,775	15,28	264
6. 7. 30	165	5,1	0,34 0,205	1275 770	1022,5	102,25	16,0	168,9

3.) 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31,3 mval Citronensäure)

1. 8. 00	65	4,8	0,55 0,56	2062 2100	2081	208,1	32,6	135,2
2. 10. 00	400	4,8	0,09 0,091	338 342	340	34	5,32	135,9
3. 12. 00	130	5,1	0,04 0,048	150 180	165	16,5	2,58	21,41
4. 14. 00	50	5,1	0,205 0,195	770 732	751	75,1	11,75	37,7
5. 16. 00	115	5,4	0,18 0,22	675 825	700	70,0	10,95	80,5
6. 18. 00	42	4,8	0,18 0,174	675 653	664	66,4	10,39	27,9
7. 20. 00	45	4,8	0,11 0,091	413 342	377,5	37,75	5,91	16,99
8. 23. 40	75	4,8	0,51 0,53	1912 1988	1950	195	30,55	146,2
9. 7. 30	150	5,1	0,12 0,14	450 525	487,5	48,75	7,64	73,2

4.) 5 g Citronensäure oral eingenommen. (= 78,3 mval Citronensäure)

1. 8. 00	22	4,8	0,88 0,9	3300 3475	3387,5	338,75	53,0	72,5
2. 10. 00	75	4,8	0,33 0,34	1238 1273	1255,5	125,55	19,62	94
3. 12. 00	50	5,1	0,34 0,36	1273 1350	1311,5	131,15	20,55	65,6

Uhrzeit	cm ³ Urin	p _H	Extink- tion	Citroner- säure mg/l	Citroner- Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure:Ca mval
4.14.00	32	5,1	0,31 0,29	1161 1088	1124,5	112,45	17,6	36				
5.16.00	85	5,4	0,228 0,19	855 713	784	78,4	12,25	67,6				
6.18.00	45	5,4	0,76 0,69	2850 2584	2717	286,7	44,85	128				
7.20.00	35	5,4	1,06 0,92	3970 3450	3710	371	58,0	129,9				
8.22.00	80	5,4	0,1 0,098	375 368	371,5	37,15	5,81	29,7				
9. 6.00	260	5,4	0,27 0,25	1011 936	973,5	97,35	15,21	252,5				
10. 8.00	40	4,8	0,09 0,08	337 356	346,5	34,65	5,43	13,85				
5.) Keine Citronensäure oral eingenommen												
1.10.00	170	5,1	0,364 0,339	1365 1271	1318	131,8	35,85	229,5	210	148	14,1	5,08
2.12.00	120	5,4	0,167 0,15	626 563	594,5	59,45	11,18	71,4	84	50	25,7	0,87
3.14.00	85	5,8	0,24 0,265	900 993	946,5	94,65	12,57	80,4	134	84	33,3	0,756
4.16.00	50	5,8	0,350 0,56	1312 1350	1331	133,1	20,85	66,6	112	59	33,1	1,258
5.18.00	75	6,3	0,4 0,44	1500 1650	1575	157,5	24,61	148	158	62	29,0	1,7

Uhrzeit	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure:Ca mval
6. 20. 00	50	5,4	0,3 0,31	1125 1162	1143,5	114,35	17,85	57,2	112	44	40,7	0,878
7. 22. 00	120	5,1	0,205 0,19	770 712	741	74,1	11,6	89,1	80	32	29,3	0,792
8. 6. 00	760	6,3	0,05 0,055	187 206	196,5	19,65	3,07	149,2	36	17	15,4	0,398
9. 8. 00	310	6,9	0,21 0,18	787 675	731	73,1	11,45	227	52	34	11,7	1,96

6.) 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31,3 mval Citronensäure)

1. 16. 00	200	5,1	0,51 0,55	1910 2060	1985,0	198,5	31,0	397,0	276	36	17,5	3,14
2. 18. 00	50	4,8	0,071 0,076	266 285	275,5	17,55	2,44	8,3	149	24,4	12,1	0,404
3. 20. 00	65	5,4	0,23 0,235	862 881	871,5	87,15	13,65	56,7	336	20,4	24,9	1,095
4. 22. 00	200	5,4	0,06 0,076	225 285	255	25,5	3,95	51	468	33,4	16,1	0,434
5. 6. 00	610	6,0	0,04 0,06	150 225	187,5	18,75	2,935	114,1	206	11,5	14,4	0,407
6. 8. 00	340	5,6	0,06 0,065	225 244	234,5	23,45	3,68	79,6	308	18,8	13,45	0,486
7. 10. 00	410	5,4	0,046 0,051	172 191	181,5	18,15	2,84	74,4	174	10,0	10,3	0,552
8. 12. 00	150	5,1	0,06 0,075	225 281	253	23,5	3,68	38,9	222	18,6	10,38	0,711
9. 14. 00	60	5,8	0,31 0,316	1160 1183	1171,5	117,15	18,35	705	372	40,0	12,2	3,01

Tab. X: Citronensäurebestimmung bei Versuchsperson B im Harn im Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg% mg	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure:Ca mval
1.) Keine Citronensäure oral eingenommen.										
1. 9.00	52	6,7	0,055 0,045	206 169	187,5	18,75	2,935	9,74		
2.11.00	75	6,7	0,05 0,05	187 187	187	18,7	2,925	14,02		
3.13.00	70	7,0	0,035 0,04	131 150	140,5	14,05	2,2	9,83		
4.15.00	200	7,0	0,05 0,055	187 206	196,5	19,65	3,07	39,3		
5.16.00	170	6,7	0,05 0,05	187 187	187	18,7	2,92	21,8		
6.18.00	290	7,0	0,065 0,081	244 309	276,5	27,65	4,33	80,4		
7.20.00	100	7,0	0,045 0,052	169 195	182	18,2	2,85	18,2		
8. 7.00	160	6,7	0,18 0,194	675 727	701	70,1	10,98	112,1		
2.) 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31,3 mval Citronensäure)										
1. 8.00	32	7,5	0,064 0,065	240 244	242	24,2	3,79	7,75		
2.10.00	34	7,5	0,065 0,065	244 244	244	24,4	3,82	8,3		

Uhrzeit	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg% mval	mg mval	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure:Ca mval
3.12.00	150	7,8	0,06 0,06	225 225	225	22,5	3,52	33,7			
4.14.00	26	8,1	0,067 0,065	251 244	247	24,7	3,86	6,43			
5.16.00	80	7,8	0,05 0,056	187 210	198,5	19,95	3,12	15,95			
6.18.00	190	8,1	0,07 0,055	262 206	234	23,4	3,66	44,5			
7.20.00	190	7,5	0,052 0,064	195 240	217,5	21,75	3,4	41,3			

3.) 5 g Citronensäure oral eingenommen. (= 78,3 mval Citronensäure)

1. 8.00	60	7,5	0,061 0,06	229 225	227	22,7	3,55	13,6	344	255	3,47	1,815
2.10.00	63	7,5	0,04 0,048	150 180	165	16,5	2,58	10,4	110	95	0,8	6,46
3.12.00	150	7,5	0,038 0,037	142 139	140,5	14,05	2,2	21,05	62	44	9,42	0,476
4.14.00	52	6,9	0,044 0,034	165 127	146	14,6	2,283	7,7	160	246	15,3	0,299
5.16.00	115	7,5	0,051 0,056	191 210	200,5	20,05	3,12	23,07	175	124	23,8	0,262
6.18.00	39	7,5	0,028 0,035	105 131	118	11,8	1,85	4,61	284	153	19,38	0,191
7.20.00	69	7,5	0,042 0,054	157 202	179,5	12,95	2,03	8,95	234	139	8,81	0,461

Uhrzeit	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg% mval	mg mval	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure:Ca mval
8.22.00	100	7,2	0,155 0,147	571 562	566,5	56,65	8,88	56,65	310	164	8,0 2,22
9. 6.00	190	6,0	0,046 0,057	172 214	193	19,3	3,02	37,6	280	126	7,83 0,772
1.) Keine Citronensäure oral eingenommen.											
1.17.30	250	6,3	0,68 0,69	2550 2590	2570	257	40,1	642			
2.19.30	110	4,8	0,45 0,46	1688 1725	1706,5	170,65	26,65	187,5			
3. 1.00	270	5,2	0,14 0,156	525 585	555	55,5	8,76	150			
4. 6.00	520	5,4	0,154 0,138	578 517	547,5	54,75	8,55	284			
5. 9.00	200	5,4	0,295 0,287	1105 1073	1089	108,9	17,0	217,5			
6.12.00	470	5,8	0,08 0,085	300 319	309,5	30,95	4,83	145			
7.15.00	290	5,2	0,074 0,073	267 264	265,5	26,55	4,15	78			

Tab. XI: Citronensäurebestimmung bei Versuchsperson C im Harn im Laufe des Tages.

Uhrzeit	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg% mval	mg mval	mg% Na	mg% K	mg% Ca mval	Citronen- säure;Ca mval
2.) 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31,3 mval Citronensäure)											
1. 18.00	195	7,2	0,36 0,32	1350 1200	1275	127,5	19,91	248,1	540	400	14,4 2,76
2. 22.30	330	6,4	0,72 0,77	2700 2890	2795	297,5	46,4	921	570	223	24,8 2,85
3. 1.00	480	5,8	0,023 0,034	86,2 127	106,1	10,61	1,67	51	186	53	7,6 0,44
4. 4.00	520	6,2	0,041 0,049	155 183	169	16,9	2,64	83,3	244	72	8,6 0,544
5. 9.00	470	5,3	0,03 0,042	112 157	134,5	13,45	2,1	63,2	222	88	8,8 0,478
6. 12.00	180	5,2	0,148 0,161	555 604	579,5	67,95	10,7	122	404	269	32,5 0,657
7. 16.00	150	5,4	0,19 0,195	713 732	722,5	72,25	11,3	105,2	453	444	18,8 1,2

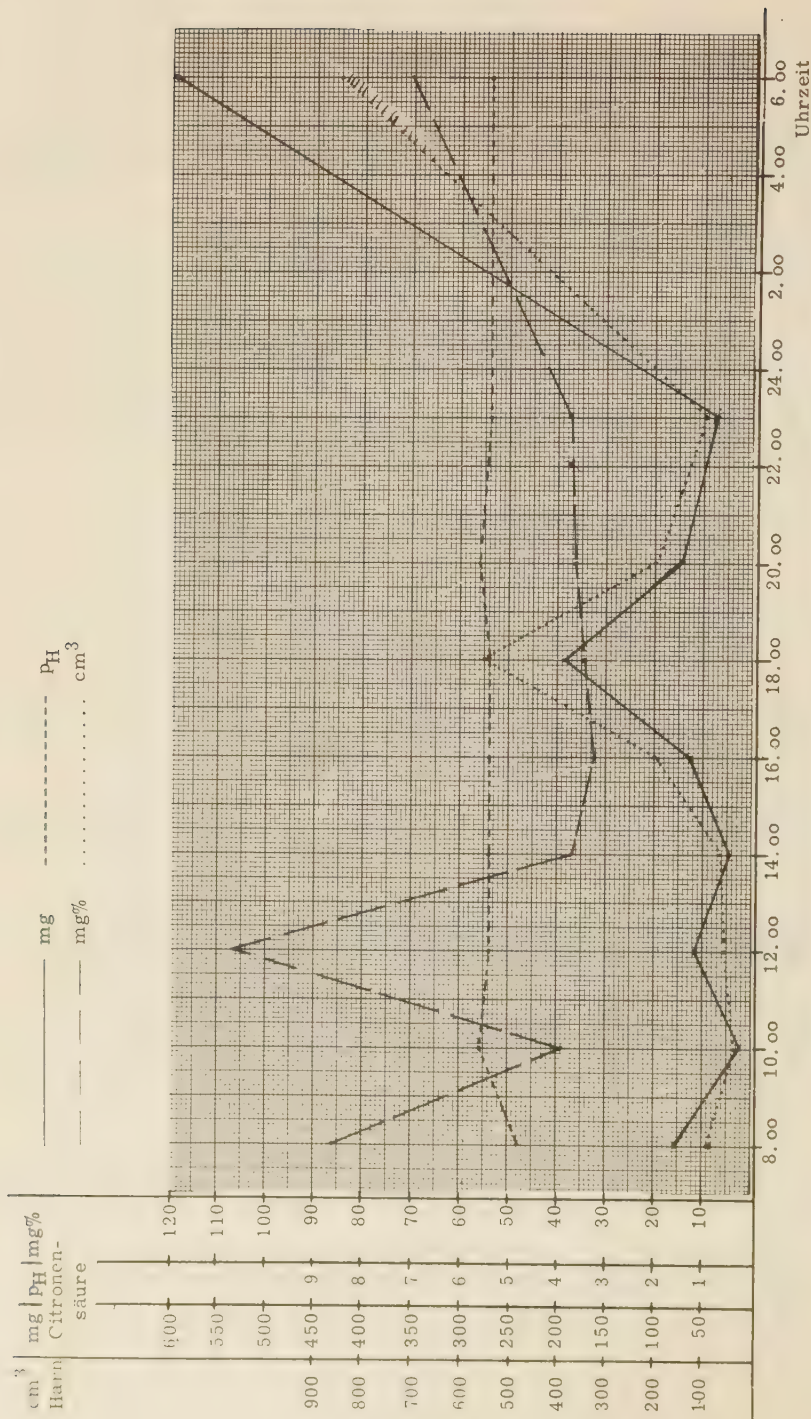


Abb. 5a: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages.
Keine Citronensäure oral zugeführt.

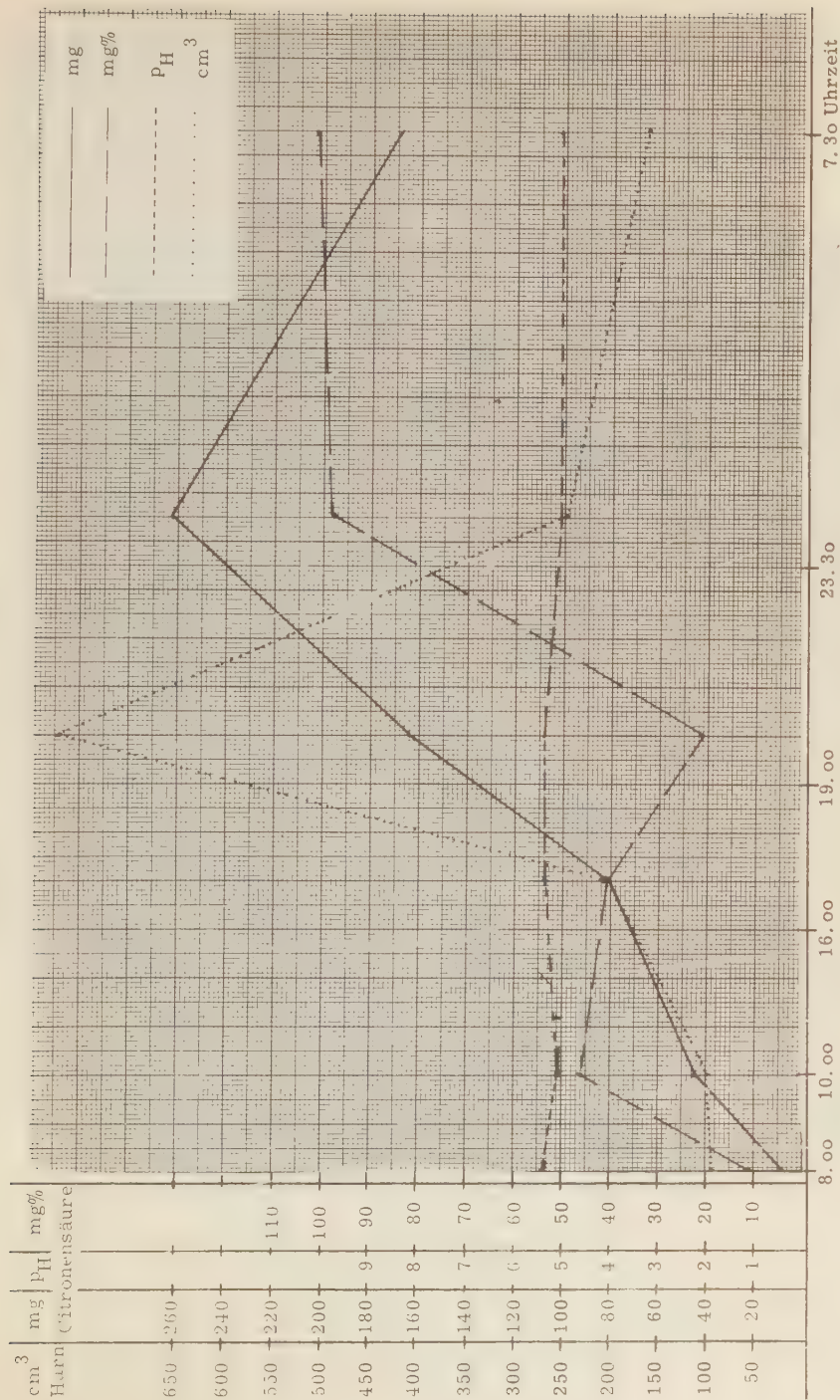


Abb. 5b: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages.
2 g Citronensäure oral zugeführt.

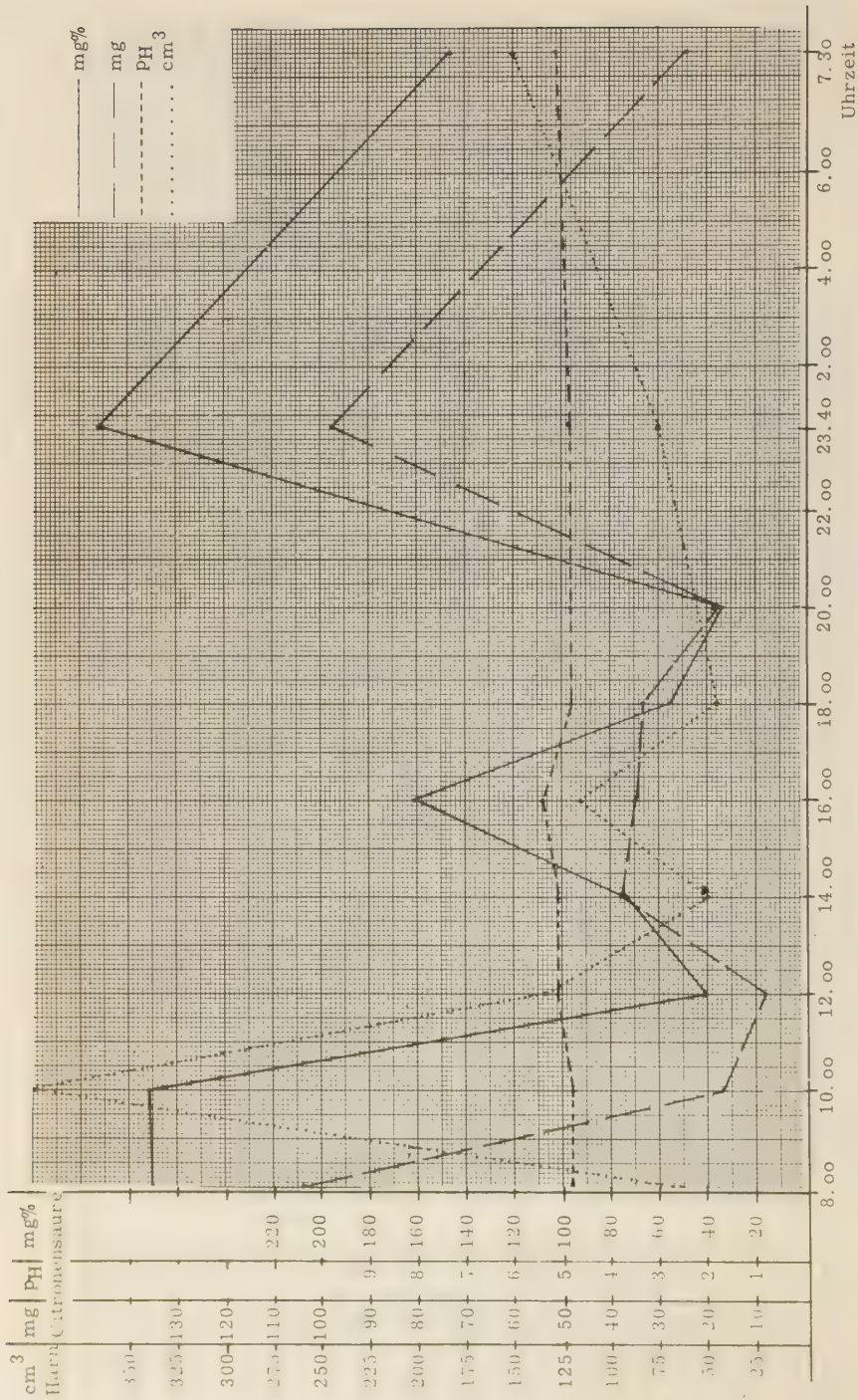


Abb. 5c: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages.
2 g Citronensäure zugeführt.

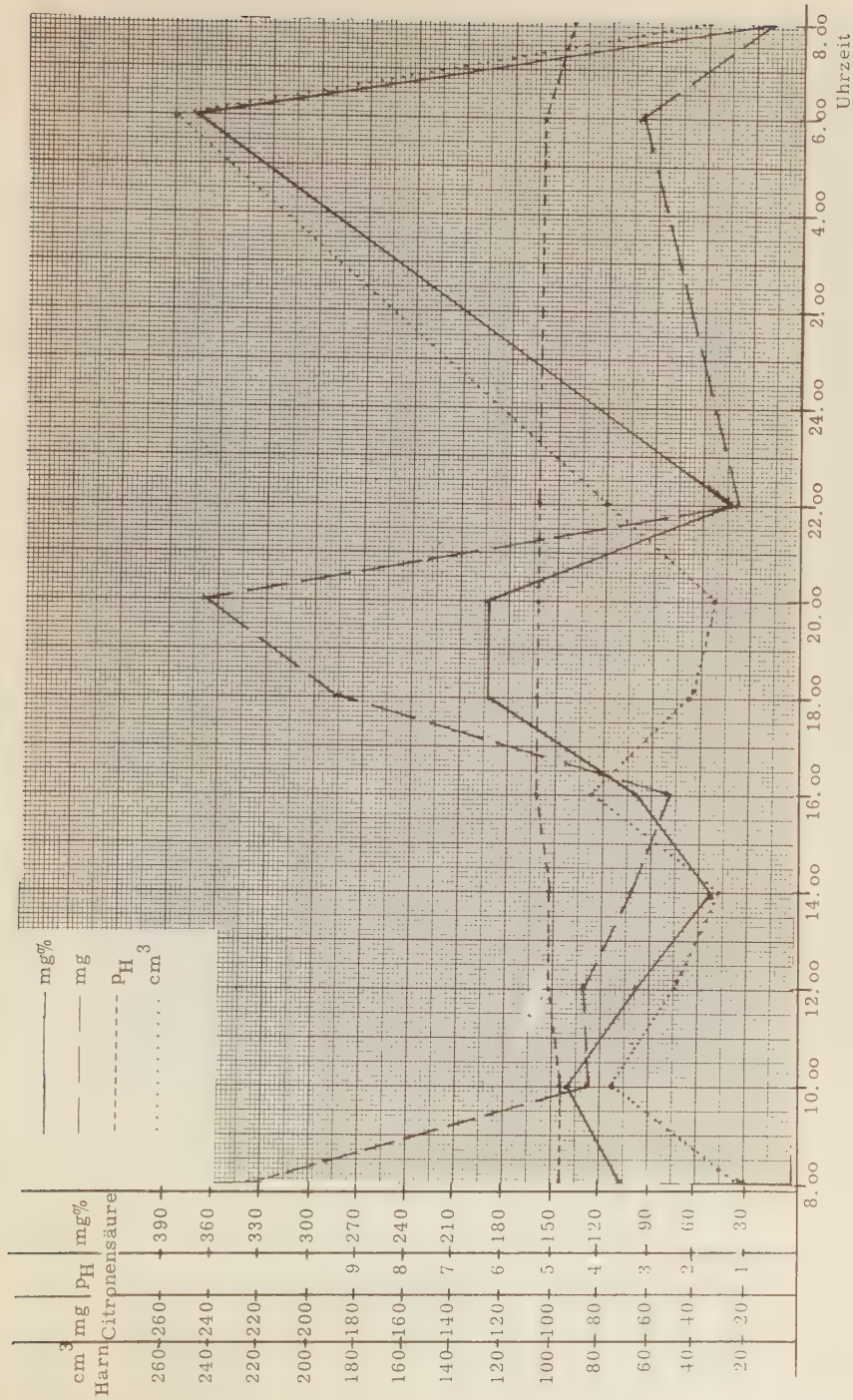


Abb. 5d: Citronensäureausfuhr bei Versuchsperson A im Laufe des Tages.
5 g Citronensäure oral zugeführt.

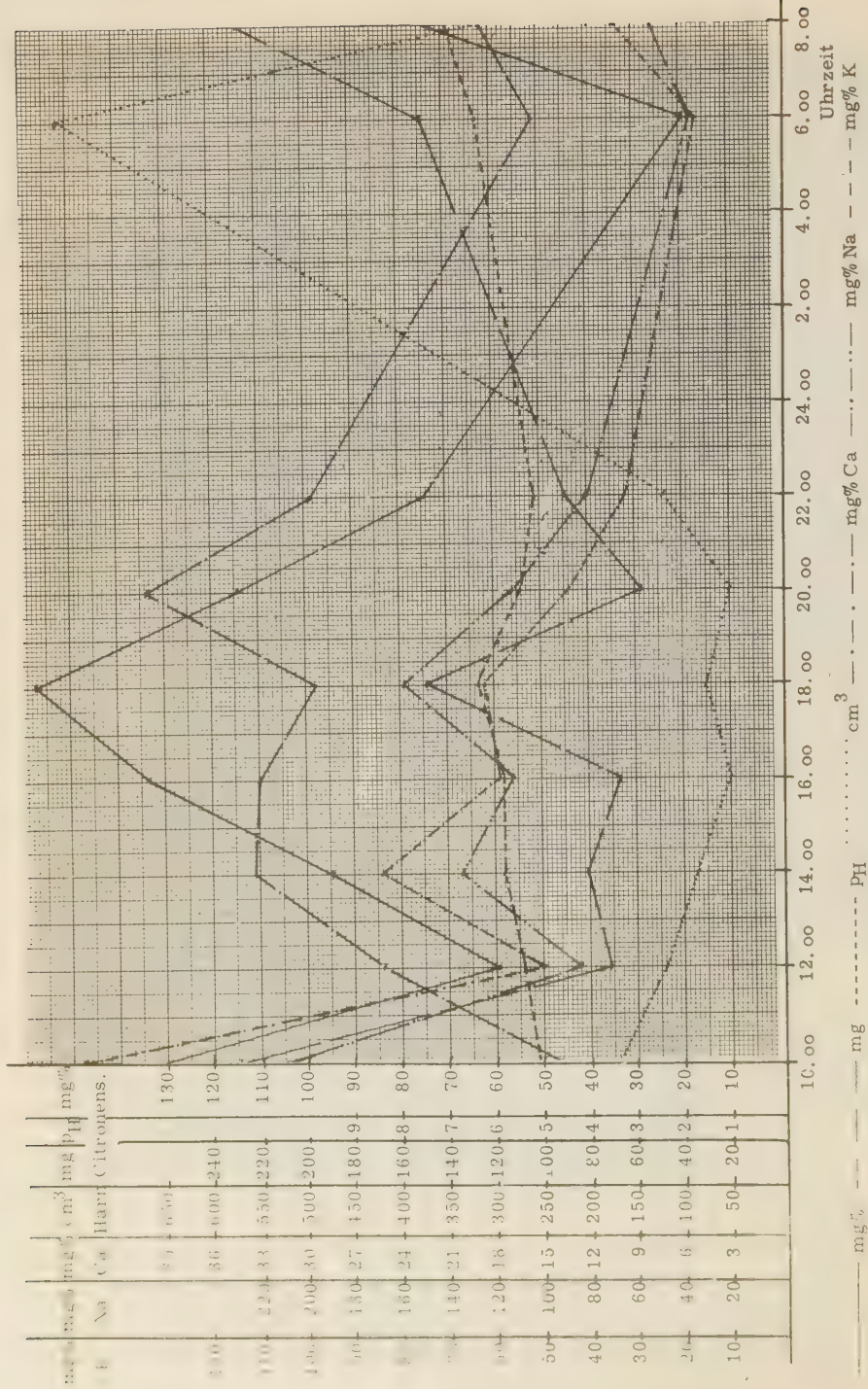


Abb. 5e: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages. Keine Citronensäure oral zugeführt.

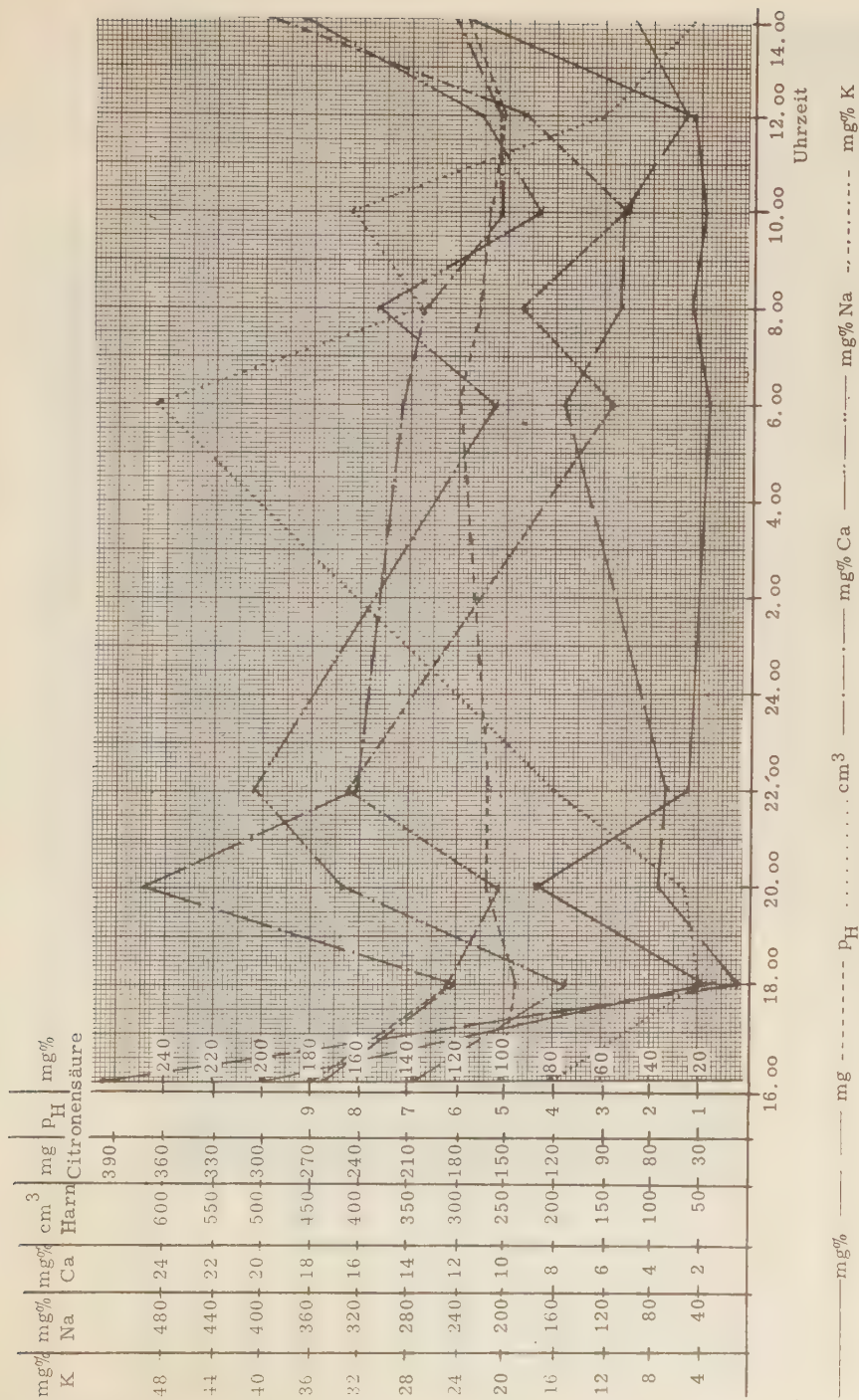


Abb. 5 f: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson A im Laufe des Tages. 2 g Citronensäure oral zugeführt.

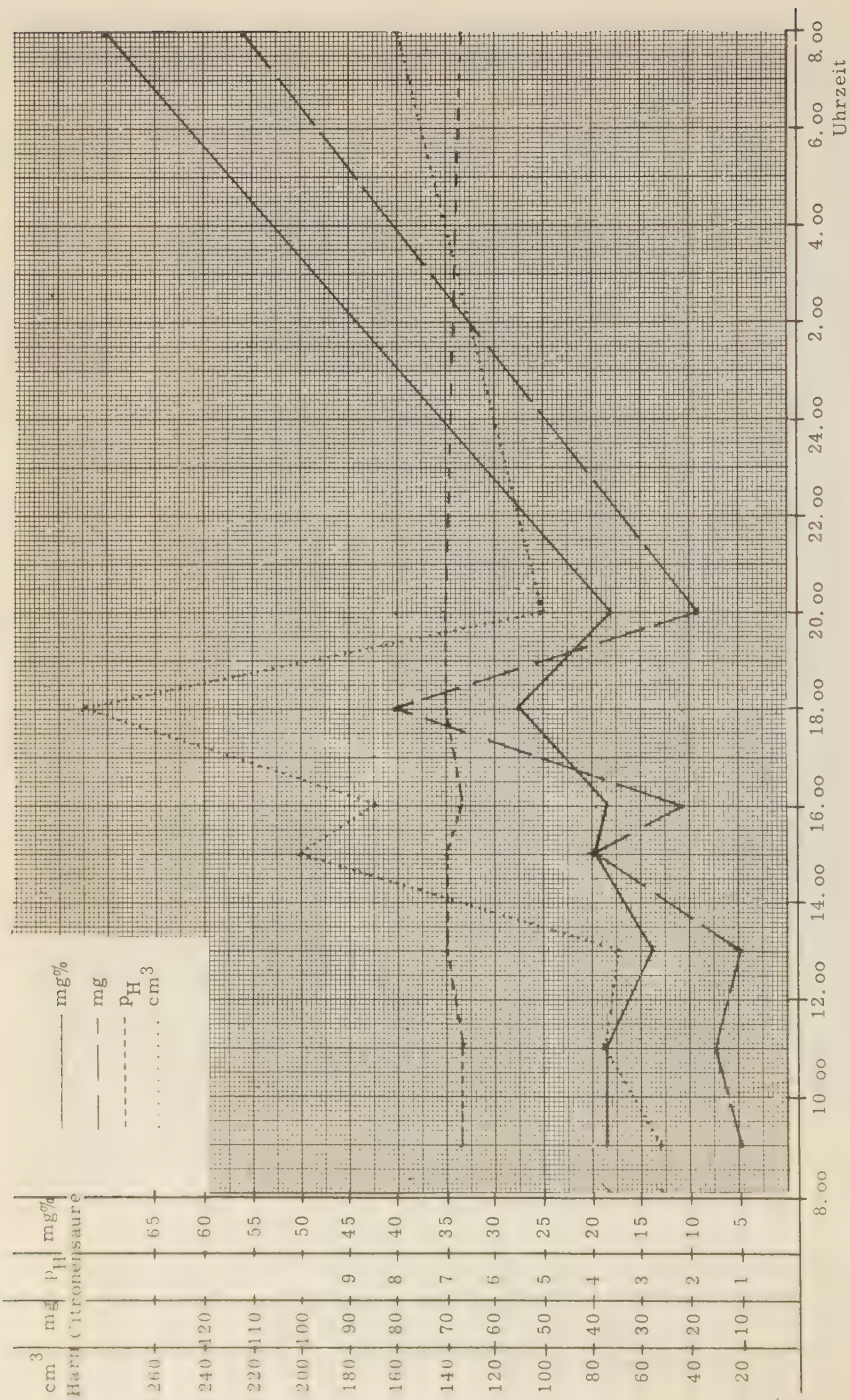


Abb. 6a: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson B im Laufe des Tages. Keine Citronensäure oral zugeführt.

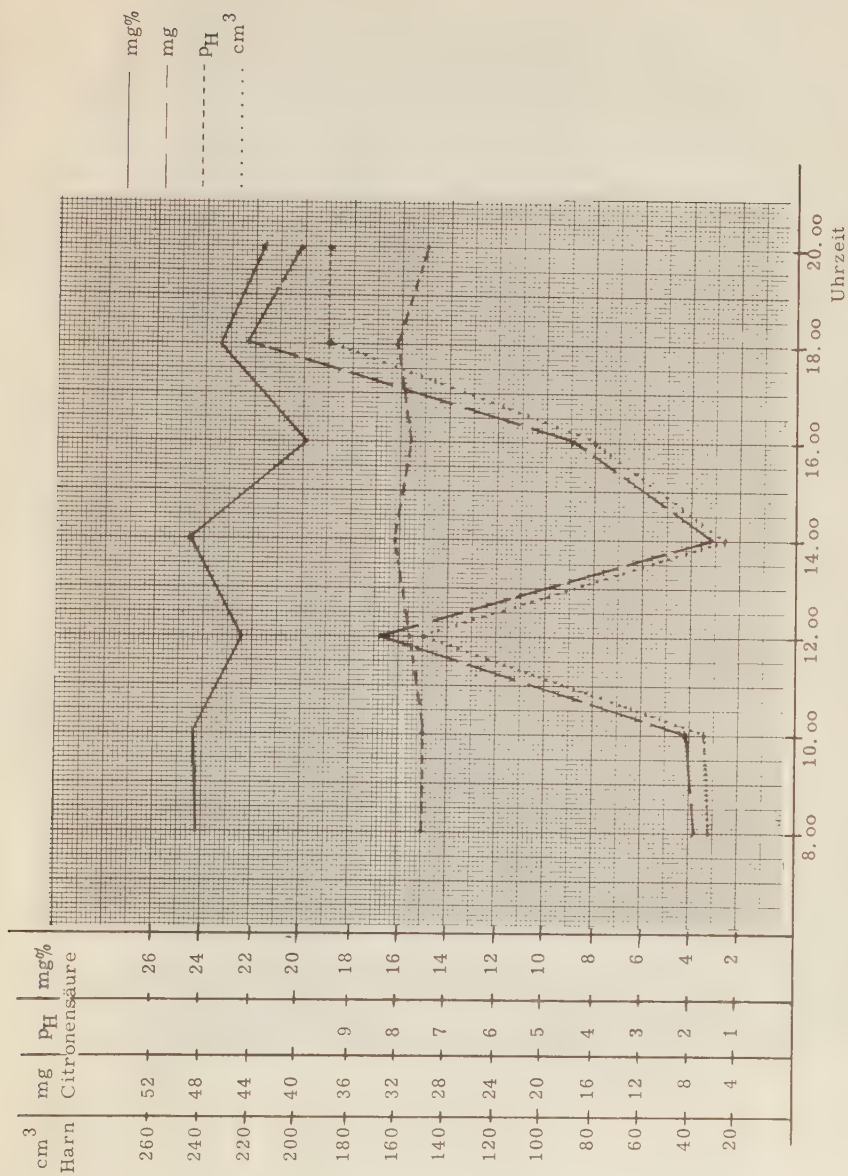


Abb. 6b: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson B im Laufe des Tages.
2 g Citronensäure oral zugeführt.

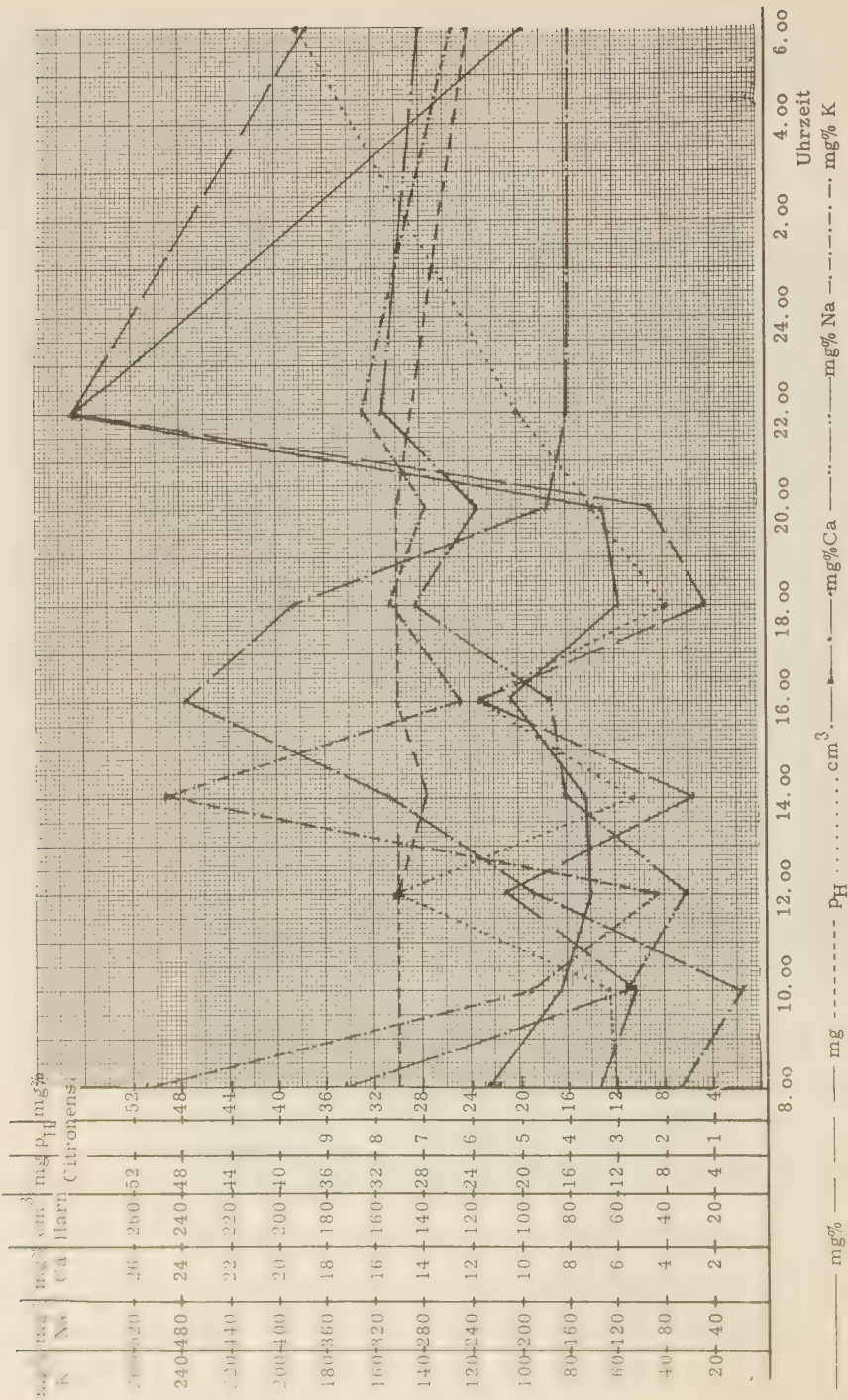


Abb. 6c: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson B im Laufe des Tages. 5 g Citronensäure oral zugeführt.

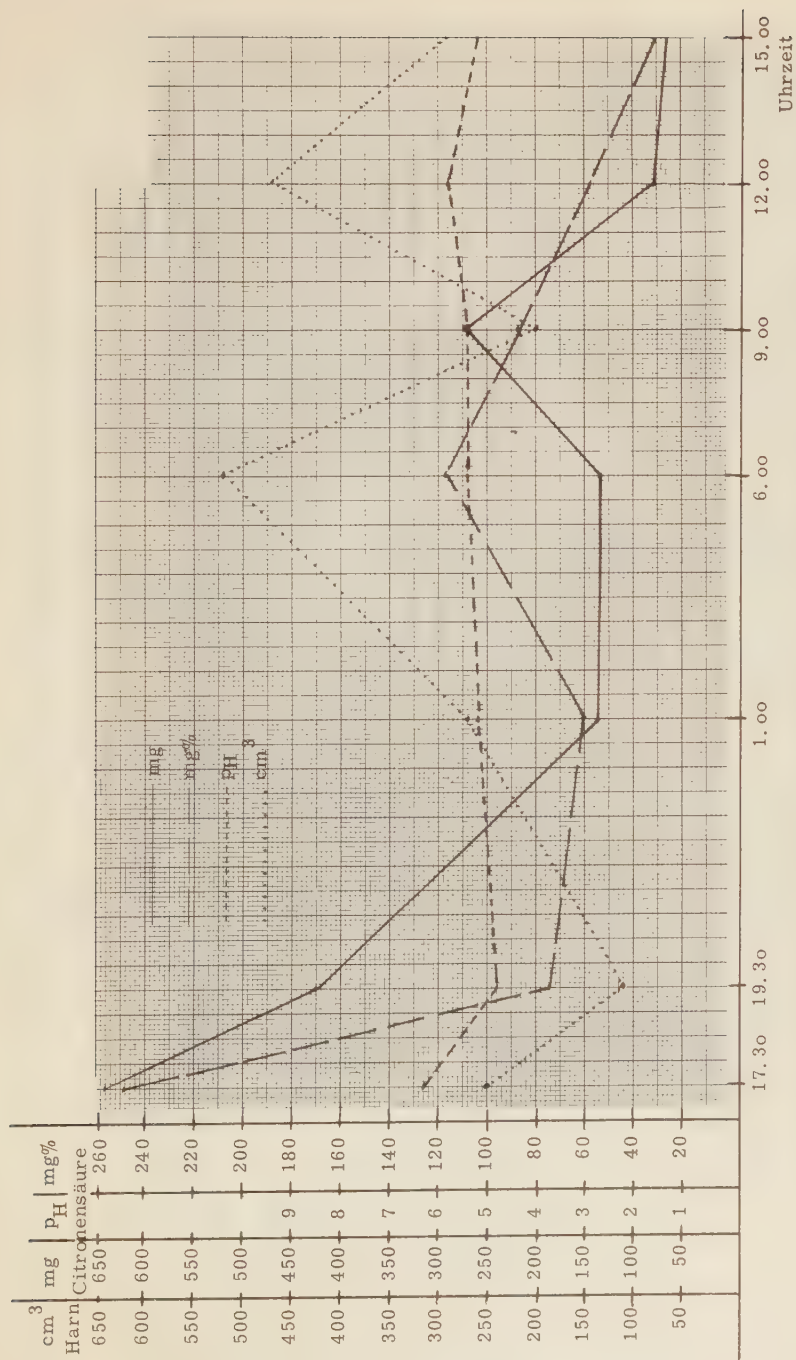


Abb. 7a: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson C im Laufe des Tages. Keine Citronensäure oral zugeführt.

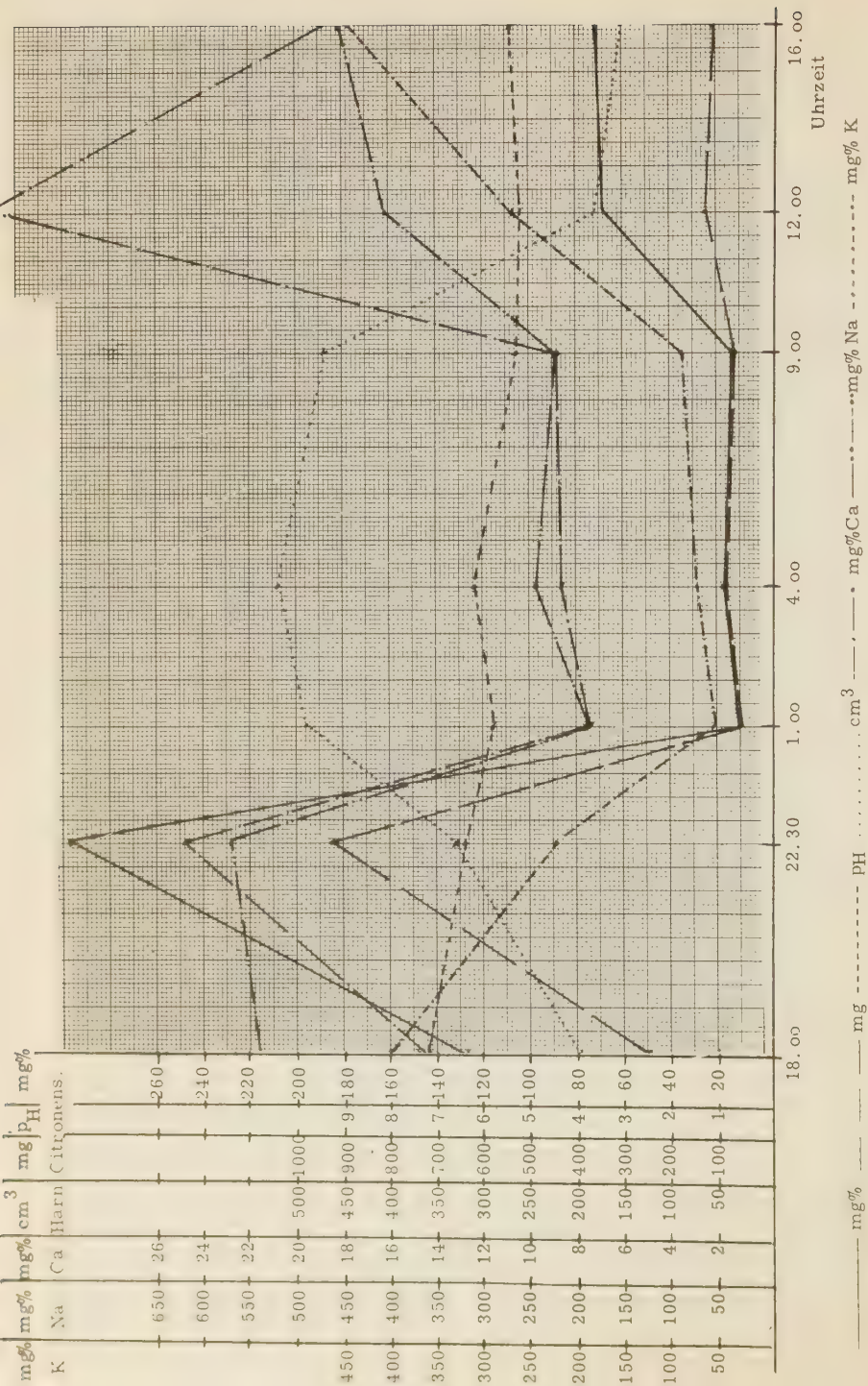


Abb. 7b: Citronensäureausscheidung bei Versuchsperson C im Laufe des Tages. 2 g Citronensäure oral zugeführt.

III. Beziehungen zwischen der Tageszeit und der Citronensäureausscheidung

Betrachtet man bei den Durchschnittswerten aller Versuchspersonen die höchsten Ausscheidungen pro Harnportion (= höchster 2-Stunden-Wert) und vergleicht diese mit der Tageszeit, so kann man hierbei keinen Zusammenhang finden; sie treten zu allen Tageszeiten auf, ebenso wie die geringsten Ausscheidungen. Entsprechend unregelmäßig verhält sich die Citronensäurekonzentration im Urin. In der folgenden Tabelle sind die Zeiten aufgeführt, bei denen ein Höchst- oder Tiefstwert auftrat.

Höchstkonzentration	Tiefstkonzentration	Höchstausscheidung	Tiefstausscheidung
7,00	1,00	6,00	1,00
7,30	6,00	6,00	8,00
8,00	8,00	7,00	8,00
12,00	8,00	10,00	9,00
14,00	12,00	14,00	10,00
16,00	13,00	17,30	14,00
17,30	15,00	18,00	15,00
18,00	16,00	20,00	18,00
20,00	16,00	22,00	18,00
22,00	20,00	22,30	20,00
22,30	20,00	23,30	23,40

IV. Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Citronensäure und der von Natrium, Kalium und Calcium

Bei A wurde ohne orale Citronensäuregabe Natrium in einer Konzentration von 108,6 mg%, Kalium mit 59,1 mg% und Calcium mit 25,8 mg% im Durchschnitt pro 2-Stunden-Wert ausgeschieden. Die höchste Calciumausscheidung fiel mit der geringsten von Citronensäure zusammen, wobei die Citronensäureausscheidung noch relativ

hoch war. Bei der geringsten Calciumausscheidung war die Citronensäure in mittlerer Konzentration vorhanden. Nach Verabreichung von 2 g Citronensäure oral, betrug die mittlere Calciumausscheidung 11,3 mg%, also wesentlich weniger als bei keiner oralen Citronensäurezufuhr. Die höchste Calciumausscheidung traf mit einer hohen Citronensäureausscheidung, jedoch nicht mit der höchsten zusammen. Der geringste Calciumgehalt wurde bei geringer Citronensäuremenge und -konzentration festgestellt. Bei der höchsten Citronensäurekonzentration lag die Calciumausscheidung ebenfalls relativ hoch, bei der höchsten Citronensäuremenge mit relativ hoher Konzentration im Urin wurde jedoch nur ein mittlerer Calciumgehalt gefunden (705 mg Citronensäure - 12,2 mg% Calcium).

Sowohl zwischen der Konzentration von Natrium, Kalium und Calcium untereinander, als auch zwischen Natrium, Kalium und Citronensäure konnte keine Parallelität bemerkt werden. Ein analoges Verhalten von Citronensäure ist wie oben dargestellt nur in einigen Fällen vorhanden, in anderen dagegen nicht.

Bei B wurden 5 g Citronensäure verabreicht. Die Calciumkonzentration lag mit 10,7 mg% tiefer als bei A, jedoch im Verhältnis zu der geringen Citronensäuremenge und -konzentration (209,5 mg/l) sehr hoch. Der höchste Calciumwert lag bei einer unterdurchschnittlichen Citronensäurekonzentration, die absolute Citronensäuremenge lag jedoch im Durchschnittsbereich. Bei der geringsten Calciumkonzentration, 0,8 mg%, war die Citronensäurekonzentration unter dem Durchschnitt.

Es kann also in diesem Fall keine Beziehung zwischen Calciumgehalt und Citronensäurekonzentration im Urin hergestellt werden. Bei Natrium und Kalium ergaben sich wiederum keine Beziehungen zur Citronensäure.

Bei Versuchsperson C wurde mit 16,5 mg% durchschnittlicher Calciumkonzentration im Urin ein relativ hoher Wert beobachtet, ebenso war die Citronensäurekonzentration relativ hoch. Bei der

höchsten Calciumkonzentration wurde eine unterdurchschnittliche Citronensäurekonzentration und ebensolche Citronensäuremenge beobachtet. Bei der zweithöchsten Calciumkonzentration lag jedoch die höchste Citronensäurekonzentration und höchste Citronensäuremenge vor. Die geringste Calciumausscheidung trifft mit dem geringsten Citronensäuregehalt zusammen. In diesen Werten ist somit eine teilweise aber nicht durchgehende Parallelität festzustellen.

Es wurde somit nur in einigen Fällen für eine hohe Calciumelimination eine entsprechend hohe Citronensäureausscheidung gefunden. Dies läßt jedoch nicht den Schluß zu, daß in der Niere Calcium und Citronensäure in direkter Abhängigkeit voneinander ausgeschieden werden.

V. Beziehungen des p_H -Wertes zu der Citronensäureausscheidung

Betrachtet man das p_H im Laufe des Tages in den einzelnen Harnportionen (= 2-Stunden-Wert), so kann man keine bestimmte Regelmäßigkeit in bezug auf den Tagesablauf finden. Bei Versuchsperson A wurde im Tagesdurchschnitt ohne Citronensäureeinnahme gefunden: 5,3, 5,37 und 5,77; nach 2 g oraler Citronensäureeinnahme 4,52 und 5,38; nach 5 g Citronensäure oral 5,16. Hieraus könnte eine leichte Ansäuerung abgeleitet werden. Bei B ist das p_H nach 2 g oraler Citronensäuregabe im Mittel 7,78 gegen 6,85 ohne orale Zufuhr, also nach dem Alkalischen verschoben; nach 5 g Citronensäure wurde 7,3 als durchschnittlicher p_H -Wert beobachtet.

Bei Versuchsperson C wurde durch orale Citronensäurezufuhr ebenfalls eine leichte Verschiebung ins Alkalische beobachtet, und zwar von p_H 5,44 auf den p_H -Wert 5,92.

Das p_H in den Sammelurinen von 24 Stunden wurde bei A mit 5,16 ohne Citronensäurezufuhr, mit 4,99 bei 2 g oraler Citronensäuregabe,

mit 5,25 bei 5 g oraler Zufuhr im Durchschnitt festgestellt. Hieraus läßt sich keine Ansäuerung oder Alkalisierung erkennen. Bei B betrug das p_H 6,5 ohne orale Zufuhr von Citronensäure, 7,65 bei 2 g Citronensäuregabe und 7,5 bei 5 g Zufuhr.

Somit kann mit oraler Citronensäurezufuhr keine sichere Säuerung oder Alkalisierung des Harnes bei Gesunden erkannt werden.

VI. Das Verhältnis von Citronensäure zu Calcium im Harn bei Gesunden

Das Verhältnis von Citronensäure zu Calcium bezieht sich auf äquivalente Mengen. Beim Verhältnis 1,0 sind äquivalente Mengen beider Stoffe vorhanden. Eine Verhältniszahl über 1,0 gibt an, daß mehr äquivalente Citronensäure vorhanden sind.

Bei Versuchsperson A wurde das durchschnittliche Verhältnis von 1,52 ohne orale Zufuhr gefunden. Es schwankte zwischen 0,39 und 5,08. Nach oraler Zufuhr von 2 g Citronensäure war das Verhältnis mit 0,95 im Mittel kleiner als vorher und schwankte zwischen 0,01 und 0,4. Bei Versuchsperson C betrug das Verhältnis nach Zufuhr von 2 g Citronensäure oral im Durchschnitt 1,13 und schwankte zwischen 2,85 und 0,44. Bei Versuchsperson B wurde ein durchschnittliches Verhältnis von 1,46 mit Schwankungen zwischen 6,46 und 0,19 gefunden.

Bei allen 3 Versuchspersonen waren also etwa äquivalente Mengen von Calcium und Citronensäure im 24 h-Urin vorhanden. Jedoch schwankte dieses Verhältnis in den einzelnen Harnportionen ganz beträchtlich und im Laufe des Tages traten etwa gleichviele Zeiten auf in denen Calcium und in denen Citronensäure in größeren äquivalenten Mengen vorhanden waren. Calcium und Citronensäure traten praktisch nicht in äquivalenten Mengen in diesen einzelnen Harnportionen auf, sondern nur im Durchschnitt. Dabei sei jedoch daran erinnert, daß Citronen-

säuregabe auch eine Erhöhung der Milchsäureausscheidung zur Folge haben kann (s. o.).

WIRKUNG ORALER LACTATZUFUHR BEI NIERENSTEINKRANKEN

I. Die Lactatausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen

Es wurde nun in einer ersten Versuchsreihe die Lactatausscheidung bei 18 Patienten mit Harnsteinen untersucht. Der höchste Wert betrug 209,7 mg und der geringste 29,2 mg bei einem durchschnittlichen Wert von 92,3 mg. Die Konzentration schwankte zwischen 2,9 mg% und 17,5 mg%. Im Durchschnitt jedoch war hier die Tagesausscheidung etwas größer als bei den Gesunden, bei denen er 78,6 mg betrug. Dies bedeutet eine Mehrausscheidung um 17,4 % gegenüber den Versuchspersonen A, B und C. Die durchschnittliche Konzentration, die bei den gesunden Personen 7,6 mg% beträgt, lag bei den Steinpatienten auch etwas höher bei 9,6 mg%, also 26,3 % mehr. Es liegt also bei den Steinpatienten eine geringfügig größere Ausscheidung vor als bei den drei Normalpersonen, jedoch handelt es sich dabei um Werte, die im einzelnen alle auch bei den gesunden Versuchspersonen auftraten.

Bei 17 Patienten mit Steinen wurde dann die Milchsäureausscheidung nach 2 g (= 6,48 mval) oraler Calciumlactateinnahme im 24-Stunden-Urin beobachtet. Der niedrigste Wert lag hier bei 45,8 mg und der höchste bei 320 mg, im Durchschnitt 102,3 mg. Dies bedeutet eine Mehrausscheidung um 10,8 % gegenüber keiner oralen Einnahme. Die Konzentration erreichte mit 2,9 mg% ihren tiefsten und mit 22,7 mg% ihren höchsten Wert. Im Durchschnitt betrug sie 10,0 mg%. Dies bedeutet eine Konzentrationserhöhung um 4,1 % gegen-

über keiner oralen Zufuhr bei den Steinträgern. Bei den gesunden Versuchspersonen wurde nach Lactatzufuhr eine durchschnittliche Konzentration von 10,1 mg% erreicht und ist somit praktisch gleich der bei den Steinträgern. Bei 7 Steinträgern wurde die Lactatausscheidung mit und ohne Zufuhr registriert; 5 von ihnen zeigten eine im Vergleich zu dem ersten Wert erhöhte und zwei eine verringerte Lactatausscheidung.

Betrachtet man die p_H -Werte bei diesen Patienten, so kann man beobachten, daß auf Calciumlactatgabe, so wie bei den gesunden Versuchspersonen, das p_H im Durchschnitt etwas sinkt, also eine sehr leichte Zunahme der Säuerung eintritt; es sinkt von 5,67 auf 5,32. Das p_H schwankte ohne Lactataufnahme zwischen 7,2 und 4,8, nach Lactataufnahme zwischen 6,4 und 4,8. Eine direkte Beziehung dieser Art bei den einzelnen Patienten läßt sich jedoch häufig nicht feststellen, sondern es handelt sich hier um eine statistische Aussage.

Tab. XII: Lactatbestimmung im 24-Stunden-Harn bei Patienten mit Steinen

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p_H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Gesamtmenge Urin
1. S w.	930		0,089 0,102	11,323 12,959	12,141	1,348	112,9313
2. S w.	1040		0,03 0,032	3,81 4,064	3,937	0,436	40,7448
3. B m.	1660		0,089 0,105	11,323 13,335	12,329	1,37	204,6416
4. H w.	660		0,11 0,14	13,97 17,78	15,975	1,761	105,6616
5. G m.	1360	5,4	0,115 0,104	14,605 13,208	13,9065	1,545	189,1484
6. S m.	810	7,2	0,084	10,668	11,303	1,257	91,5543
7. U w.	560	5,4	0,095 0,08	12,065 9,36	10,7125	1,192	59,99

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Ge- samtmenge Urin
8. S m.	1420	5, 1	0, 035 0, 03	4, 445 3, 81	4, 1275	0, 58	58, 5005
9. R w.	810	5, 8	0, 042 0, 03	5, 334 3, 81	4, 572	0, 508	37, 0332
10. M m.	580		0, 08 0, 091	9, 36 11, 557	10, 4585	1, 16	60, 6593
11. G m.	600		0, 15 0, 067	19, 05 8, 509	13, 7795	1, 53	82, 677
12. P m.	1000	6, 7	0, 02 0, 026	2, 65 3, 302	2, 921	0, 322	29, 21
13. G w.	770	5, 1	0, 095 0, 073	12, 665 9, 271	10, 968	1, 185	82, 1436
14. P w.	1330	4, 8	0, 05 0, 04	6, 35 5, 08	5, 715	0, 635	81, 152
15. S m.	910	5, 8	0, 06 0, 065	7, 62 8, 255	7, 9375	0, 882	72, 23125
16. S m.	800	5, 2	0, 071 0, 065	11, 017 8, 255	9, 636	1, 06	77, 088
17. S m.	1420	6, 1	0, 05 0, 056	6, 35 7, 112	6, 731	0, 748	95, 6
18. F m.	1200	5, 5	0, 125 0, 15	15, 875 19, 05	17, 4625	1, 94	209, 7

Tab. XIII: L-Lactatbestimmung im 24-Stunden-Harn bei Patienten mit
Steinen nach oraler Zufuhr von 2 g Calciumlactat
(= 6, 48 mval Calciumlactat)

1. M m.	1900	5, 1	0, 04 0, 039	5, 08 4, 953	5, 0165	0, 557	95, 2185
2. S m.	2650	5, 1	0, 02 0, 026	2, 54 3, 304	2, 922	0, 325	73, 563
3. E w.	1230	5, 4	0, 099 0, 114	12, 573 14, 478	13, 5255	1, 505	166, 36365
4. M w.	730	5, 4	0, 188 0, 183	22, 996 22, 441	22, 7185	2, 52	165, 84505
5. U w.	840	5, 8	0, 035 0, 051	4, 445 6, 477	5, 461	0, 608	45, 6724

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Ge- samtmenge Urin
6. R w.	1140	6,4	0,034 0,035	4,318 4,445	4,3815	0,487	49,9411
7. G m.	700	5,1	0,13 0,129	16,51 16,383	16,4465	1,83	115,1255
8. H w.	480	5,8	0,125 0,158	15,875 19,986	17,9305	1,993	86,0664
9. B m.	850	5,2	0,062 0,052	7,874 6,604	7,239	0,82	62,8665
10. H w.	760	5,8	0,22 0,075	27,94 9,525	18,7325	2,08	144,367
11. K w.	1260	4,8	0,071 0,08	9,017 9,36	9,1885	1,02	115,7751
12. G w.	660	4,8	0,13 0,09	16,51 11,43	13,97	1,55	92,2120
13. S w.	700	5,1	0,059 0,05	7,493 7,62	7,5565	0,84	52,8955
14. R w.	1100	4,8	0,038 0,029	4,746 3,683	4,2145	0,468	46,3595
15. M w.	1200	5,4	0,034 0,027	4,318 3,429	3,8735	0,43	46,482
16. B w.	1330	4,8	0,04 0,031	5,08 3,937	4,5085	0,502	59,95305
17. F m.	2400	5,7	0,1 0,115	12,7 14,605	13,6525	1,515	320,46

II. Die Konzentration von Lactat im Serum vor und nach oraler Zufuhr von Calciumlactat

Der Milchsäuregehalt im Serum von Gesunden wird in der Literatur zu 6,1-16,9 mg%, im Mittel 11,5 mg% angegeben.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde das Serum bei allen Patienten 3 Stunden nach der Verabreichung von 2 g Calciumlactat ab-

genommen aus einer nicht gestauten Vene. Bei der Versuchsperson A erhielt man eine Konzentration von 16,0 mg% nach einer Stunde und 20,9 mg% drei Stunden nach der Einnahme im Serum.

Bei 10 Steinpatienten schwankte die Konzentration zwischen 8,6 mg% als dem Tiefpunkt und 65,3 mg% als dem Spitzenwert. Die durchschnittliche Konzentration lag bei 30,6 mg%, wenn kein Lactat oral zugeführt worden war. Bei 15 Patienten wurde dann 2 g Calciumlactat oral verabreicht, wobei eine höchste Konzentration von 103,5 mg% und eine tiefste von 11,9 mg% erreicht wurde. Der Durchschnittswert betrug 52,3 mg%, also 70,9 % mehr als ohne Lactateinnahme. Aus diesem Ergebnis ist zu schließen, daß ein großer Teil des Lactats im Intestinaltrakt resorbiert wird und in die Blutbahn gelangt. Bei einer Patientin war die Blutkonzentration nach drei Stunden 103,5 mg% und nach 24 Stunden 121,9 mg%. Diese Erhöhung ist vielleicht durch Nahrungsaufnahme bedingt.

Tab. XIV: L-Lactatbestimmung im Serum bei Patienten mit Steinen
ohne orale Lactateinnahme

Patient	Extinktion	mg%	Mittelwert mg%	Mittelwert · mval
1. M m.	0,132 0,16	16,764 19,82	18,292	2,03
2. G m.	0,099 0,086	12,573 10,122	11,3475	1,26
3. U w.	0,1 0,035	12,7 4,445	8,5725	0,954
4. R w.	0,156 0,175	18,912 21,971	20,9415	2,32
5. S m.	0,117 0,1	14,858 12,7	13,779	1,53
6. P m.	0,373 0,425	47,371 53,875	50,623	5,63

Patient	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval
7. B m.	0,45 0,465	57,15 59,055	58,1025	6,47
8. R w.	0,36 0,281	45,72 33,881	39,8005	4,425
9. G w.	0,485 0,55	60,795 69,85	65,3225	7,36
10. K w.	0,146 0,165	17,542 20,955	19,2485	2,14

Tab. XV: L-Lactatbestimmung im Serum bei Patienten mit Steinen
bei Zufuhr von 2 g Calciumlactat. Das Serum wurde
3 Stdn. später abgenommen. (= 6,48 mval L-Lactat)

1. M m.	0,5 0,42	63,5 53,34	58,42	6,48
2. S m.	0,431 0,542	54,737 68,834	61,7855	6,86
3. M w.	0,446 0,65	56,642 82,55	64,596	7,18
4. R w.	0,38 0,23	47,46 29,21	38,335	4,26
5. U w.	0,125 0,09	15,875 9,36	12,6175	1,402
6. G m.	0,885 0,6	103,595 76,2	89,8975	9,98
7. B m.	0,39 0,42	49,53 53,34	51,435	5,71
8. H w.	0,21 0,31	26,67 39,37	33,02	3,67
9. H w.	0,25 0,29	31,75 36,83	34,29	3,81
10. R w.	0,08 0,115	9,36 14,605	11,9825	1,33
11. S w.	0,51 0,43	64,77 54,41	59,59	6,63

Patient	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval
12. G w.	0,37 0,2	46,99 25,4	36,195	4,02
13. K w.	0,392 0,49	49,784 62,23	56,07	6,23
14. M w.	0,521 0,632	66,167 80,264	73,2155	8,13
15. B w.	0,73 0,9	92,71 114,3	103,505	11,49

L-Lactatbestimmung bei einer Patientin mit Stein nach Zufuhr von 2g Calciumlactat eingenommen, 24 Stunden später abgenommen.
(= 6,48 mval L-Lactat)

1. B w.	0,95 0,93	120,65 123,19	121,97	13,55
---------	--------------	------------------	--------	-------

III. Schwankungen der Lactatausscheidung im Laufe des Tages

Bei einer Patientin konnte außerdem noch die Lactatausscheidung im Laufe von zwei Tagen, einmal ohne und einmal mit 2 g Calciumlactatzufuhr beobachtet werden. Ohne orale Gabe wurde als geringste Menge 2,9 mg und als höchste 70,7 mg ausgeschieden. Die durchschnittliche Ausscheidung betrug 28,7 mg pro untersuchte Zeitperiode (2-Stunden-Wert). Dagegen wurde bei oraler Gabe nur eine durchschnittliche Ausscheidung von 15,2 mg erzielt, also 47,16 % weniger als bei keiner oralen Zufuhr; die höchste Ausscheidung lag bei 26,1 mg, die tiefste bei 3,9 mg. Dabei war die durchschnittliche Konzentration mit 7,9 mg% bei oraler Zufuhr gegenüber 11,4 mg% ohne Zufuhr ebenfalls vermindert. Die höchste Konzentration wurde ohne Zufuhr mit 17,2 mg% erreicht und die tiefste bei 3,9 mg% gegenüber 15,2 mg% und 1,5 mg% mit oraler Lactatverabfolgung. Auch

die Gesamtausscheidung war mit 121,6 mg bei Zufuhr geringer als ohne Zufuhr mit 258,4 mg. Somit lagen alle Werte höher, wenn kein Lactat zugeführt wurde.

Betrachtet man bei dieser Patientin die p_H -Werte, so kann man keinen Zusammenhang zwischen dem p_H und der Tageszeit oder der Lactatausscheidung beobachten. Im Gegensatz zu den gesunden Versuchspersonen steigt das p_H nach oraler Verabreichung von Milchsäure jedoch etwas an, und zwar von 5,71 auf 6,1.

Tab. XVI: L-Lactatbestimmung im Harn bei einer Patientin mit Stein
im Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin in 24 h	p_H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Gesamtmenge Urin
1.) Kein Lactat oral eingenommen. Diese Bestimmungen wurden an denselben Harnen ausgeführt wie in Nr.							
1. 10. 00	135	5,5	0,103 0,169	13,081 21,463	17,272	1,917	23,25
2. 12. 00	130	5,8	0,104 0,16	13,208 20,32	16,764	1,86	21,8
3. 14. 00	475	6,7	0,055 0,061	6,985 8,128	7,5565	0,84	36,1
4. 16. 00	330	6,4	0,058 0,065	7,286 8,255	7,7705	0,855	26,61
5. 18. 00	420	5,5	0,13 0,135	16,51 17,145	16,8275	1,87	70,7
6. 20. 00	350	5,0	0,111 0,112	14,097 15,494	14,797	1,643	51,8
7. 22. 00	125	5,2	0,075 0,085	9,525 9,995	9,76	1,084	12,32
8. 6. 00	150	5,5	0,065 0,07	8,255 8,89	8,5725	0,954	12,87
9. 8. 00	75	5,8	0,032 0,03	4,064 3,81	3,937	0,437	2,98

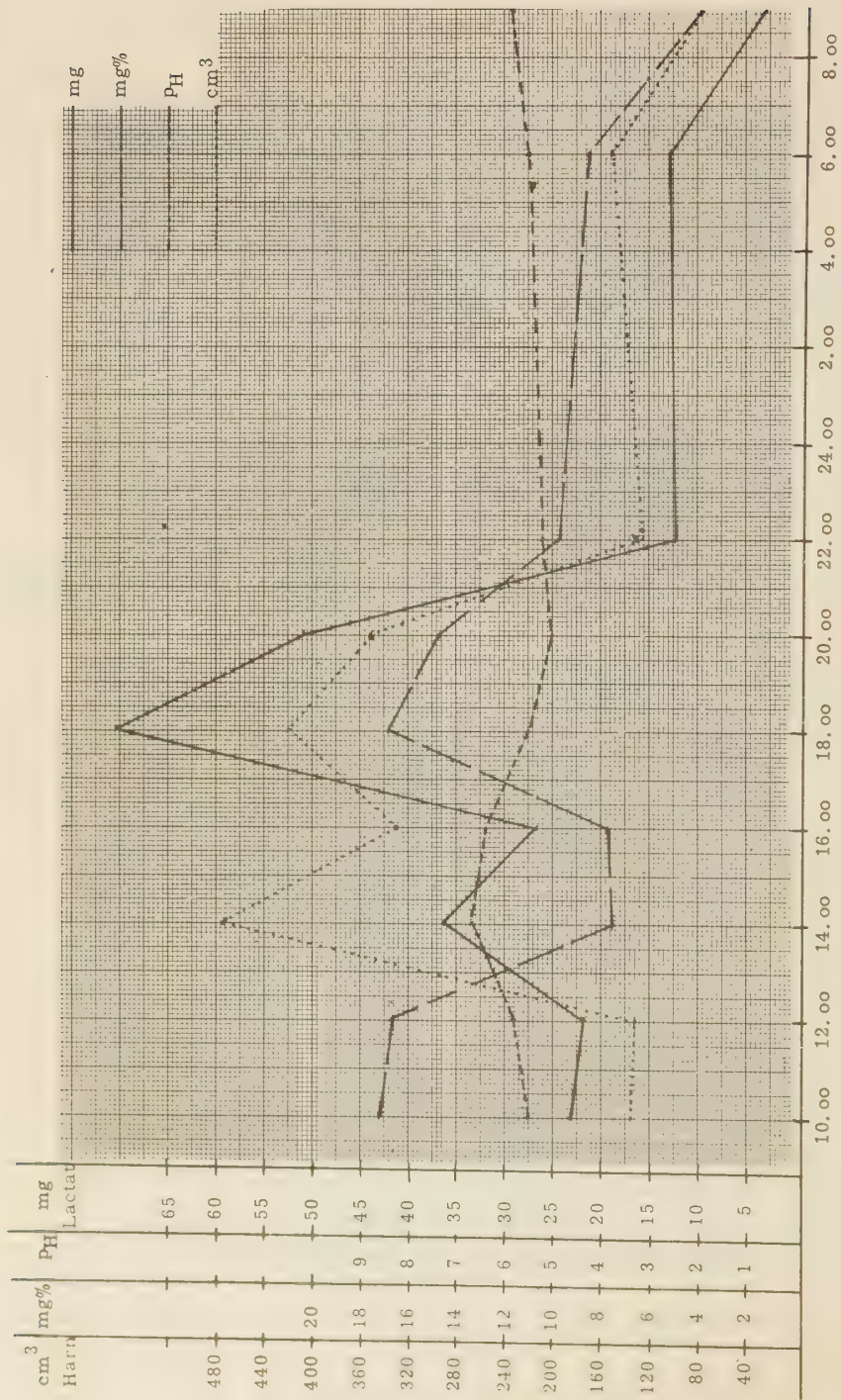


Abb. 8a: Lactatausscheidung einer Patientin mit Stein im Laufe des Tages. Kein Lactat oral zugeführt.

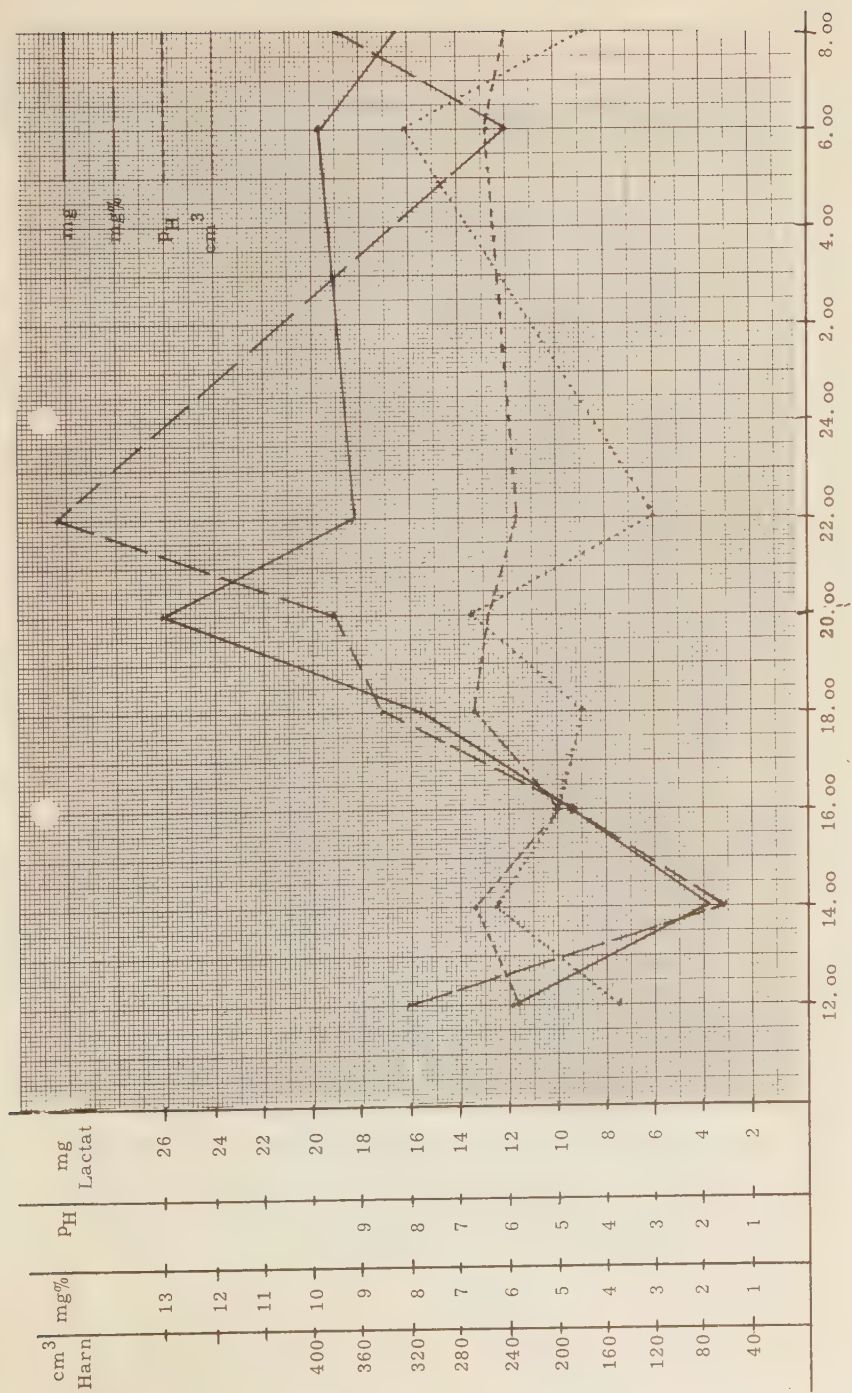


Abb. 8b: Lactatausscheidung einer Patientin mit Stein im Laufe des Tages. 2 g Lactat oral zugeführt.

Uhrzeit	cm ³ Urin in 24 h	pH	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Ge- samtmenge Urin
2.) 2 g D, L-Lactat oral eingenommen. (= 6,48 mval L-Lactat)							
1. 12. 00	150	5,8	0,089 0,045	10,503 5,715	8,109	0,9	11,9
2. 14. 00	250	6,7	0,01 0,015	1,27 1,905	1,5875	0,1755	3,97
3. 16. 00	200	5,0	0,035 0,04	4,445 5,08	4,7625	0,529	9,503
4. 18. 00	180	6,7	0,065 0,072	8,255 9,144	8,6745	0,963	15,61
5. 20. 00	270	6,4	0,08 0,084	9,36 9,868	9,614	1,069	26,1
6. 22. 00	120	5,8	0,11 0,13	13,97 16,51	15,24	1,695	18,3
7. 6. 00	325	6,4	0,04 0,056	4,08 7,112	5,596	0,676	19,75
8. 8. 00	175	6,0	0,077 0,072	9,779 9,144	9,4465	1,048	16,51

IV. Lactatbestimmung bei Patienten ohne Stein

Bei sechs Patienten, die nicht an einer Steinkrankheit litten, wurde in einer vierten Versuchsreihe die Lactatausscheidung beobachtet. Die durchschnittliche Ausscheidung war mit 83,7 mg um 9,4 % niedriger als bei den Steinträgern und um 6,4 % höher als bei den gesunden Versuchspersonen. Die geringste Ausscheidung von Milchsäure betrug 34,6 mg, die höchste 135,7 mg bei Konzentrationen zwischen 6,0 mg% und 11,4 mg% mit einem Durchschnitt von 8,3 mg%, also 13,6 % weniger als die Steinträger und um 9,2 % über dem Durchschnitt der gesunden Personen. Alle Werte liegen aber in derselben Größenordnung und sind auch etwa gleich. Insbesondere ist zwischen

Steinträgern und anderen Patienten kein nennenswerter Unterschied festzustellen. Bei einer Patientin wurde die Ausscheidung nach Genuß von 2 g Lactat bestimmt, die 19,3 mg betrug und somit niedriger war als ohne Lactatzufuhr (34,7 mg). Bei einem Patienten mit Blasenpolyp lag die Serumkonzentration drei Stunden nach Applikation des Lactats bei 65,0 mg%, was etwa der durchschnittlichen Konzentration bei Steinträgern entspricht.

Tab. XVII: L-Lactatbestimmung bei Patienten, die nicht an einem Stein erkrankt sind

Patient	Krankheit	cm ³ Urin	p _H	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Urin- menge
1. F w.	Appendicitis	840	5,1	0,063 0,054	8,141 6,858	7,4995	0,833	62,5758
2. F w.	?	1080	6,6	0,065 0,059	8,255 7,493	7,874	0,876	85,0584
3. L w.	Urethropla- stik	575	6,1	0,06 0,035	7,62 4,445	6,0325	0,672	34,6868
4. "	mit 2 g Lac- tat	1270	6,7	0,014 0,01	1,778 1,27	1,524	0,169	19,3548
5. K m.	Blasenpo- lyp	1560	5,8	0,077 0,06	9,779 7,62	8,6995	0,965	135,7122
6. S m.	Diabetes	880	5,6	0,1 0,08	12,7 10,16	11,43	1,27	100,584
7. K m.	Blasenpolyp mit 2 g Lac- tatgabe			0,53 0,495	67,31 62,865	65,08	7,25 im Serum bestimmt!	

V. Lactatbestimmung bei einer Patientin mit Nierenfistel an getrennten Harnen der beiden Nieren

Diese Patientin litt an einem Colluncarcinom, das bestrahlt wurde. Anschließend trat eine Ureterfibrose auf und deswegen wurde eine Nierenfistel angelegt.

Der Harn wurde aus der rechten Seite aus einer operativ angelegten Fistel entleert, der der linken Niere durch die Blase per vias naturalis. Die Gesamtausscheidung in 24 Stunden lag mit 55,9 mg unter der anderer Patienten und unter der durchschnittlichen Ausscheidung von Steinträgern. Die Ausscheidung in den einzelnen Harnportionen (= 2-Stunden-Wert) war gering und schwankte zwischen 0,4 und 9,4 mg auf der linken und zwischen 0,7 und 8,4 mg auf der rechten Seite. In den einzelnen Portionen war die Ausscheidung auf beiden Seiten in wechselnder Weise verschieden, so daß einmal rechts und einmal links mehr ausgeschieden wurde. Die Gesamtausscheidung war links größer, jedoch war die durchschnittliche Konzentration rechts mit 4,9 mg% größer als links (3,1 mg%). Die geringste Konzentration wurde auf der linken Seite mit 0,4 mg% festgestellt, die größte mit 12,8 mg% auf der rechten Seite. Auch sind die Konzentrationen von Harnportionen gleicher Seite abwechselnd verschieden zueinander. Man ersieht daraus, daß das paarige Nierenorgan keineswegs auf beiden Seiten gleichmäßig arbeitet, oder gleichsinnig arbeitet, sondern sich in der Ausscheidung von Milchsäure abwechselnd betätigt.

Dagegen konnte man bei dieser Patientin feststellen, daß die Salze des Natriums, Kaliums und des Calciums in der Konzentration fast gleichmäßig in den beiden Nieren verteilt eliminiert wurden. Natrium wurde in 7 von 8 Portionen links mit erhöhter Konzentration ausgeschieden, Kalium nur in 4 Portionen links und in 4 Portionen rechts konzentrierter ausgeschieden, Calcium in 7 von 8 Portionen rechts konzentrierter in den Urin abgegeben. Daraus kann man

ersehen, daß in den zwei getrennten Nieren die verschiedenen Stoffe nicht gleichmäßig ausgeschieden werden, was wahrscheinlich auf einer unterschiedlichen vegetativen Steuerung beruhen wird. Auffallend ist die sehr niedrige Calciumkonzentration, sowohl in Blasen- wie in Fistelharn trotz völlig normaler Ernährung. Sie wird durch die große Menge 24-Stunden-Urin zu erklären sein.

Tab. XVIII: L-Lactatbestimmung im getrennten Harn beider Nieren einer Patientin mit einer Nierenfistel (rechts)

Uhrzeit	Herkunft	cm ³ Urin	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Urinmenge
1. 16. 00	Blase	90	0,004 0,0103	0,508 1,3081	0,90805	0,101	0,817245
	Fistel	26	0,045 0,055	5,715 6,985	6,35	0,705	1,641
2. 18. 00	Blase	170	0,01 0,0	1,27 0,0	0,635	0,0705	0,9395
	Fistel	47	0,015 0,017	1,905 2,159	2,032	0,258	0,95504
3. 20. 00	Blase	106	0,006 0,001	0,762 0,127	0,4445	0,0494	0,47117
	Fistel	68	0,01 0,007	1,27 0,889	1,0795	0,1198	0,74806
4. 6. 00	Blase	600	0,012 0,008	1,524 1,016	1,27	0,141	7,76
	Fistel	300	0,01 0,035	1,27 4,345	2,8075	0,311	8,4225
5. 8. 00	Blase	140	0,029 0,06	3,483 7,76	5,6215	0,625	7,7501
	Fistel	34	0,039 0,024	4,953 3,048	4,0005	0,445	1,36017

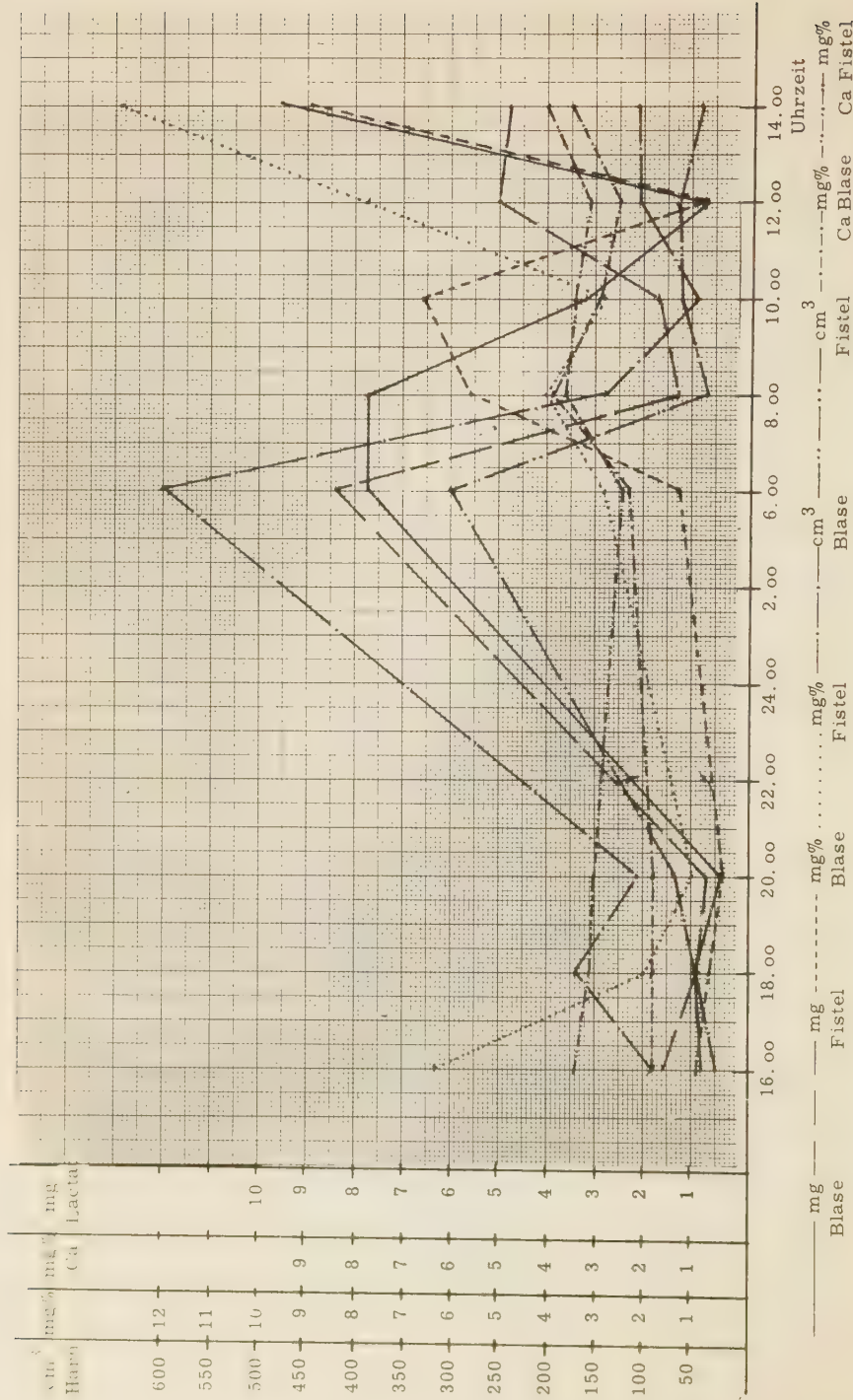


Abb 9: Lactatbestimmung in den getrennten Harnen einer Patientin mit einer Nierenfistel.

Uhrzeit	Herkunft	cm ³ Urin	Extink- tion	mg%	Mittel- wert mg%	Mittel- wert mval	mg in der Urinmenge
6.10.00	Blase	47	0,048 0,057	6,096 7,239	6,6675	0,74	3,289125
	Fistel	60	0,02 0,025	2,54 3,175	2,8575	0,317	1,7145
7.12.00	Blase	104	0,005 0,006	0,635 0,776	0,7055	0,785	0,73372
	Fistel	65	0,06 0,06	7,76 7,76	7,76	0,863	5,044
8.14.00	Blase	106	0,065 0,075	8,395 9,525	8,96	0,995	9,4996
	Fistel	38	0,108 0,095	13,716 12,065	12,8905	1,43	4,89839

Uhrzeit	Na mg%		K mg%		Ca mg%		Ca mval	
	Blase	Fistel	Blase	Fistel	Blase	Fistel	Blase	Fistel
16.00	142	110	91	84	1,8	3,4	0,9	1,7
18.00	144	100	84	82	1,8	3,1	0,9	1,55
20.00	155	110	86	85	1,8	3,0	0,9	1,5
6.00	164	108	74	65	2,3	2,4	1,15	1,2
8.00	160	130	82	103	3,9	3,6	1,95	1,8
10.00	165	140	84	80	2,9	3,4	1,45	1,7
12.00	133	123	71	74	2,5	3,1	1,25	1,55
14.00	183	185	100	142	3,5	4,0	1,75	2,0

VI. Unterschiede der Lactatausscheidung im Harn und der Lactatkonzentration im Serum bei steinkranken Frauen und Männern

Die männlichen Patienten schieden im Mittel 106,45 mg Lac-
tat im Harn aus mit einem Schwankungsbereich zwischen 209,7 mg
und 29,21 mg. Die weiblichen Patienten hatten eine durchschnittli-
che Ausscheidung von 79,94 mit Schwankungen zwischen 37,03 mg

und 112,93 mg; sie schieden demnach 25,1 % weniger aus als die Männer. Nach Verabreichung von 2 g Lactat oral wurde bei den männlichen Erkrankten eine durchschnittliche Ausscheidung von 133,43 mg mit Schwankungen zwischen 62,86 mg und 320,46 mg gefunden, bei den weiblichen Patienten ein Mittel der Ausscheidung von 89,34 mg mit Schwankungen zwischen 45,87 mg und 166,36 mg, also in diesem Falle 40,7 % weniger.

Die mittlere Konzentration betrug im Serum bei den männlichen Patienten 30,62 mg% und schwankte zwischen 11,34 mg% und 58,1 mg%. Bei den weiblichen Patienten schwankte die Lactatkonzentration zwischen 8,57 mg% und 65,32 mg% mit einem Mittel von 31,17 mg%. Die Konzentration war also praktisch die gleiche. Nach Verabreichung von 2 g Lactat beobachtete man bei den männlichen Patienten im Durchschnitt eine Serumkonzentration von 65,38 mg% mit Schwankungen zwischen 11,98 mg% und 103,5 mg%, also 26,8 % weniger als bei den Männern.

Bei den Frauen fand sich im allgemeinen eine geringere Lactatausscheidung im Laufe des Tages als bei den Männern, während die Konzentration im Serum gleich war und nur durch orale Zufuhr zugunsten der Männer verschoben wurde.

WIRKUNG ORALER CITRONENSÄUREZUFUHR BEI NIERENSTEINTRÄGERN

I. Die Citronensäureausscheidung vor und nach oraler Zufuhr in 24-Stunden-Harnen

In einer ersten Versuchsreihe wurde die Citronensäureausscheidung bei 44 Patienten mit Harnsteinen untersucht. Man fand eine durchschnittliche Ausscheidung von 534,62 mg im Sammelurin von 24 Stunden, bei einer Schwankung zwischen 1888 mg und 89,5 mg. Bei den gesunden Versuchspersonen betrug die durchschnittliche Ausscheidung 823,9 mg, also 54,1 % mehr. Die Konzentration der Citronensäure betrug im Urin bei diesen Patienten durchschnittlich 569,1 mg/l und erreichte mit 2185 mg/l einen Höchstwert und mit 99,25 mg/l einen geringsten Wert. Die durchschnittliche Konzentration bei allen Gesunden beträgt 678,5 mg/l, demnach 19,2 % mehr, jedoch liegen die Werte noch im selben Größenbereich. Somit kann man eine geringere Ausscheidung bei den Steinträgern als bei den Normalpersonen erkennen, obwohl die Konzentration nur wenig geringer war.

Bei 41 Patienten, meistens die gleichen, wurde in einer zweiten Versuchsreihe 2 g Citronensäure oral verabreicht und die Citronensäureausscheidung daraufhin im Urin beobachtet. Die durchschnittliche Ausscheidung betrug nur 429,4 mg im 24-Stunden-Urin, d.h. nur 80,3 % des Wertes in der ersten Versuchsreihe. Die Ausscheidungen schwankten zwischen 1071 mg und 67,5 mg. Dagegen betrug die mittlere Ausscheidung bei den Gesunden nach oraler Verabreichung von 2 g Citronensäure 1070,9 mg, d.h. 29,9 % mehr als ohne Citronensäureeinnahme, während die Steinpationen überraschenderweise eine geringere Menge nach oraler Zufuhr ausschieden. Die Konzentration der Citronensäure erreichte 354,2 mg/l, d.h. ebenfalls weniger als vorher bei den Steinpationen, und zwar 37,8 % weniger. Man erkennt also ein unterschiedliches Verhalten "steingesun-

der" und steinkranker Menschen.

Bei 7 Steinpatienten bestimmten wir dann die Ausscheidung nach Verabfolgung von 5 g Citronensäure oral. Die Ausscheidung betrug im Durchschnitt 474,4 mg, also auch weniger als ohne orale Zufuhr, und zwar 11,3 %. Die Ausscheidung schwankte zwischen 138,8 mg und 1217 mg im 24-Stunden-Urin. Die mittlere Konzentration ist mit 461,2 mg/l auch geringer als ohne orale Zufuhr (19 %). Sie schwankte zwischen 1112,5 mg/l und 183,5 mg/l. Bei den gesunden Versuchspersonen wurde eine durchschnittliche Ausscheidung von 1327,3 mg im 24-Stunden-Urin nach 5 g Citronensäure oral beobachtet. Auch hier erkennt man ein deutlich unterschiedliches Verhalten.

Tab. XIX: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Harnsteinen
im 24-Stunden-Urin

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin
Keine Citronensäure oral eingenommen								
1. E w.	450	5,4	0,195 0,16	731 600	665,5	66,55	10,4	299,5
2. E m.	900	5,4	0,035 0,018	131 67,5	99,25	9,025	1,55	89,5
3. L m.	560	5,4	0,199 0,178	746 667	706,5	70,65	11,2	396
4. D w.	400	5,4	0,061 0,07	229 262	245,5	24,55	3,74	98
5. W w.	1400	5,1	0,056 0,06	211 225	218	21,8	3,42	302
6. W w.	640	5,1	0,03 0,045	112,5 169	140,75	14,075	2,19	90
7. J m.	3200	5,1	0,033 0,04	124 150	137	13,7	2,21	438
8. J m.	3100	5,4	0,08 0,09	300 337	318,5	31,85	4,39	989

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin
9. L m.	1800	4,8	0,285 0,275	1068 1031	1049,5	104,95	16,4	18,88
10. H m.	770	4,8	0,033 0,042	124 157	140,5	14,05	2,195	92,4
11. W m.	720	5,1	0,24 0,2	900 750	825	82,5	12,88	594
12. N w.	370	5,1	0,42 0,41	1575 1539	1557	155,7	24,35	578
13. B w.	410	5,1	0,072 0,071	270 266	268	26,8	4,19	102,5
14. E w.	1000	5,4	0,07 0,06	262 225	243,5	24,35	2,8	243,5
15. K m.	830	5,1	0,05 0,043	187 161	174	17,4	2,72	144,5
16. B w.	560	4,8	0,15 0,135	562 506	534	53,4	8,34	298,5
17. S m.	1870	5,1	0,091 0,113	340 424	381	38,1	5,96	712
18. S m.	2550	4,8	0,16 0,145	600 544	572	57,2	8,94	1570
19. B w.	360	5,1	0,095 0,087	357 326	341,5	34,15	5,34	122,8
20. Z m.	1350	5,1	0,286 0,297	1071 1113	1092	109,2	17,5	1309,5
21. S m.	1800	5,1	0,070 0,075	262 281	271,5	27,15	4,24	489
22. Z m.	1650	5,7	0,1 0,12	375 450	412,5	41,25	6,44	678
23. G w.	570	4,8	0,297 0,32	1112 1200	1155	115,5	18,05	659
24. Z m.	1250	5,6	0,18 0,195	675 731	703	70,3	10,98	878
25. G m.	440	5,8	0,235 0,246	880 921	900,5	90,05	14,04	397
26. Z w.	320	5,8	0,265 0,27	993 1011	1002	100,2	15,7	322

Patient	cm ³ Urin in 24 h	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin
27. E m.	1080	6,4	0,06 0,064	225 240	232,5	23,25	3,64	252
28. G w.	1020	6,0	0,065 0,072	244 270	252	25,2	3,94	257,04
29. E m.	1520	6,7	0,121 0,14	454 525	489,5	48,95	7,64	743
30. Z w.	620	5,8	0,13 0,13	488 488	488	48,8	7,62	330
31. E m.	2040	6,1	0,055 0,056	206 210	208	20,8	3,25	424
32. Z w.	525	5,2	0,065 0,066	244 247	245,5	24,55	3,835	128,8
33. S m.	910	5,8	0,093 0,108	348 405	376,5	37,65	5,89	342
34. S m.	800	5,2	0,58 0,585	2170 2200	2185	218,5	34,2	1742
35. S m.	1420	6,1	0,23 0,24	864 900	882	88,2	13,78	1252
36. E m.	1200	5,5	0,05 0,061	187 225	206	20,8	3,25	249,8

Tab. XX: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Harnsteinen im 24-Stunden-Urin.

2 g Citronensäure oral eingenommen (= 31,3 mval)

1. E w.	1460	5,6	0,03 0,042	112,8 157,9	135,35	13,535	2,12	197,2
2. S w.	1050	5,4	0,04 0,045	150 169	159,5	15,95	2,49	167,5
3. S w.	1150	5,4	0,16 0,195	600 732	666	66,6	10,42	767
4. J m.	1050	5,6	0,071 0,063	266 236	251	25,1	3,93	263,5
5. M m.	950	5,1	0,046 0,055	172 206	189	18,9	2,98	179,5

Patient	cm ³ Urin in 24 h	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mg i. d. mval Gesamt- menge Urin
6. K m.	1060	5, 1	0, 025 0, 034	93, 8 128	110, 9	11, 09	1, 73 117, 2
7. L m.	780	5, 6	0, 056 0, 062	210 234	222	22, 2	3, 47 173
8. W m.	850	5, 4	0, 081 0, 08	308 300	304	30, 4	4, 76 268, 2
9. H m.	800	4, 8	0, 03 0, 025	112 93	102, 5	10, 25	1, 6 80, 2
10. E w.	1200	5, 6	0, 08 0, 073	300 263	281, 5	28, 15	4, 4 338
11. N w.	1700	5, 4	0, 17 0, 15	638 562	600	60	9, 4 1020
12. B w.	450	6, 4	0, 071 0, 08	266 300	283	28, 3	4, 42 127
13. B w.	400	5, 8	0, 07 0, 065	262 244	253	25, 3	3, 95 102
14. B w.	380	5, 6	0, 9 0, 085	338 319	328, 5	32, 85	5, 14 114
15. Z m.	1750	5, 5	0, 051 0, 057	191 214	202, 5	20, 25	3, 21 355
16. S m.	2080	5, 1	0, 046 0, 05	172 187	179, 5	17, 95	2, 805 373
17. S m.	2400	5, 1	0, 055 0, 061	208 229	217, 5	21, 75	4, 3 522
18. Z m.	2000	5, 5	0, 2 0, 203	750 761	755, 5	75, 55	11, 8 1511
19. Z m.	2100	5, 5	0, 085 0, 094	319 352	335, 5	33, 55	5, 25 704
20. S m.	2500	6, 1	0, 086 0, 08	322 300	311	31, 1	4, 87 777
21. G w.	1550	5, 5	0, 055 0, 065	206 244	225	22, 5	3, 52 348, 2
22. Z w.	1880	5, 5	0, 09 0, 086	337 312	324, 5	32, 45	5, 07 609
23. G w.	1950	5, 5	0, 056 0, 061	210 228	219	21, 7	3, 39 423

Patient	cm ³ Urin in 24 h	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin
24. E m.	1900	6, 4	0, 041 0, 054	154 202	178	17, 8	2, 78	338
25. G w.	1680	5, 8	0, 076 0, 069	275 259	267	26, 7	4, 17	448
26. E m.	2050	6, 1	0, 065 0, 055	244 206	225	22, 5	3, 52	462
27. Z w.	1330	5, 2	0, 068 0, 072	255 270	262, 5	26, 25	4, 11	348
28. Z w.	560	6, 4	0, 081 0, 073	304 274	289	28, 9	4, 52	67, 5
29. E m.	1390	6, 4	0, 063 0, 075	236 281	258, 5	25, 85	4, 02	359
30. S m.	620	5, 2	0, 22 0, 236	825 855	840	84	13, 12	512
31. F m.	1500	5, 5	0, 033 0, 023	123 86, 4	104, 7	10, 47	1, 635	156, 3
32. S m.	1100	5, 8	0, 208 0, 193	781 725	753	75, 3	11, 78	830
33. S m.	875	5, 6	0, 22 0, 217	825 814	819, 5	81, 95	12, 8	712

Tab. XXI. Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Harnsteinen im 24-Stunden-Urin

5 g Citronensäure oral eingenommen (= 78,25 mval)

1. W m.	550	4, 8	0, 065 0, 07	242 262	252	25, 2	3, 49	138, 8
2. B w.	460	4, 8	0, 19 0, 18	712 675	693, 5	69, 35	10, 82	319
3. S m.	780	5, 4	0, 1 0, 085	375 318	346, 5	34, 65	5, 42	270
4. Z m.	1100	5, 1	0, 291 0, 303	1090 1135	1112, 5	111, 25	17, 6	1217
5. E m.	3400	6, 7	0, 054 0, 044	202 165	183, 5	18, 35	2, 87	623
6. Z w.	730	4, 8	0, 08 0, 082	300 307	303, 5	30, 33	4, 74	428
7. G w.	1560	5, 5	0, 08 0, 1	300 375	337, 5	33, 75	5, 27	525

II. Die Citronensäureausscheidung bei Patienten, die kein Steinleiden hatten, vor und nach oraler Citronensäurezufuhr

Diese Beobachtungen wurden an Patienten gewonnen, die auf derselben Station lagen, wie die Steinkranken und die ebenfalls eine urologische Krankheit hatten; es wurde untersucht, ob ein Unterschied im Verhalten dieser Patienten zu den Steinträgern festzustellen ist. Es ergab sich eine durchschnittliche Ausscheidung von 313,0 mg im Sammelurin von 24 Stunden, demnach 41,5 % weniger als bei Steinträgern und entsprechend weniger als völlig Gesunde. Es wurden Schwankungen der Ausscheidungen zwischen 1012,5 mg/l und 133 mg/l mit einem mittleren Wert von 380,4 mg/l gemessen. Die Konzentration war somit auch erheblich niedriger als bei Steinträgern.

Diesen Patienten wurde nun 2 g Citronensäure verabreicht. Es trat eine durchschnittliche Ausscheidung von 401,7 mg im Gesamturin auf, also eine Vermehrung um 28,3 %. Die mittlere Konzentration lag mit 336,8 mg/l etwas niedriger als vorher und zeigte eine Schwankungsbereite zwischen 114 mg/l und 898,5 mg/l.

Bei Patienten, die keine Steinträger sind, konnte also eine gewisse Vermehrung der Citronensäureausscheidung im Urin auf orale Zufuhr beobachtet werden.

Tab. XXII: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Prostatitis und Prostatahypertrophie. Keine Citronensäure oral eingenommen

Patient	cm ³ Urin in 24 h	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin	
1. W m.	980	5,5	0,075 0,08	281 300	290,5	29,05	4,54	285	P
2. E m.	760	6,6	0,28 0,26	1050 975	1012,5	101,25	15,82	770	P

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mval	mg i. d. Gesamt- menge Urin	
3. R m.	1300	7,0	0,153 0,143	574 543	558,5	55,85	8,71	726	PH
4. N m.	360	5,8	0,095 0,115	356 532	444	44,4	6,93	158,5	PH
5. K m.	2190	5,5	0,04 0,05	150 187	168,5	16,85	2,738	366	PH
6. S m.	700	5,8	0,105 0,095	394 356	375	37,5	5,19	262	CC
7. K m.	590	6,4	0,061 0,07	229 262	245,5	24,55	3,83	144,8	PH
8. S m.	980	6,4	0,04 0,056	150 210	180	18	2,87	176,3	PH
9. U m.	1080	5,8	0,031 0,04	116 150	135	13,3	2,08	140	PH
10. H m.	650	6,4	0,047 0,056	176 210	193	19,3	3,02	125,2	PS

PS = Prostatitis; PH = Prostatahypertrophie; CC = chron. Cholecystitis

Tab. XXIII: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Prostatitis und Prostatahypertrophie. 2 g Citronensäure oral zugeführt. (31,3 mval)

1. W m.	1260	5,8	0,21 0,213	788 800	794	79,4	12,4	1000	PS
2. E m.	1420	7,6	0,065 0,059	244 221	232,5	25,55	3,99	361	PH
3. R m.	2100	6,1	0,072 0,065	270 244	257	25,7	0,03	539	PH
4. N m.	920	7,6	0,065 0,059	244 221	232,5	21,7	3,49	199,5	PH
5. W m.	420	5,1	0,244 0,235	915 882	898,5	89,85	14,03	377	PH
6. K m.	3200	5,8	0,066 0,079	248 330	289	28,9	4,52	424,8	PH
7. S m.	1500	6,4	0,066 0,086	248 322	285	28,5	4,46	428	CC

Patient	cm ³ Urin in 24 h	p _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	mg%	mg i. d. mval Gesamt- menge Urin		
8. K m.	600	6,4	0,059 0,051	221 191	206	20,6	3,22	123,5	PH
9. S m.	960	5,1	0,035 0,026	131 97	114	11,4	1,782	120	PH
10. U m.	1000	5,1	0,05 0,065	187 244	215,5	21,55	3,37	215,5	PH
11. H m.	710	6,1	0,04 0,053	150 198	174	17,4	2,62	123,54	PS

III. Schwankungen der Citronensäureausscheidung im Laufe des Tages

Bei einer Patientin mit Harnsteinen konnte die Citronensäureausscheidung im Laufe des Tages beobachtet werden, einmal mit und einmal ohne orale Citronensäuregabe. Ohne orale Zufuhr wurde eine Gesamtausscheidung von 803,9 mg mit einer mittleren Ausscheidung von 89,3 mg pro 2-Stunden-Harnportion gemessen. Es wurden Schwankungen zwischen 8,7 mg und 276 mg pro Sammelabschnitt beobachtet. Somit liegt diese Ausscheidung etwas über der Ausscheidung der Steinpatienten. Die Konzentration schwankte zwischen 116 mg/l und 838,5 mg/l mit einem durchschnittlichen Wert von 354,9 mg/l. Dieser Wert liegt nun unter dem Durchschnitt der Steinpatienten.

Nach oraler Verabreichung von 2 g Citronensäure wurde eine Gesamtausscheidung von 532,6 mg festgestellt; dies sind also nur 66,2 % des vorigen Wertes. Die Ausscheidung erreichte mit 169,1 mg einen Höhepunkt und mit 9,5 mg einen Tiefstwert. Dieses Verhalten entspricht dem der übrigen Steinpatienten. Die Konzentration schwankte zwischen 289 mg/l und 105 mg/l mit einem Durchschnitt von 191,0 mg/l und war also auch niedriger als an dem vorherigen Tage.

Die Ausscheidung der einzelnen Mengen der Citronensäure in den einzelnen Harnportionen war ohne ersichtliche Regelmäßigkeit und ohne Bevorzugung einer bestimmten Tageszeit. Ebenso ist bei der Konzentration keine Beziehung zu einer Tageszeit herzustellen. Hohe und niedrige Werte folgen oft sehr dicht hintereinander. Jedoch entspricht einer hohen Citronensäurekonzentration im allgemeinen eine hohe Ausscheidung und umgekehrt.

Das p_H schwankte am ersten Tage zwischen 5, 2 und 6, 7 mit einem Mittel von 5, 95. Es wurde also trotz der Citronensäuregabe ins Alkalische verschoben, hielt sich aber immer noch im Normalbereich. Das p_H änderte sich aber nicht so abrupt wie die Citronensäureausscheidung und -konzentration, sondern eher kontinuierlich. Eine Abhängigkeit der Citronensäureausscheidung vom p_H konnte nicht festgestellt werden.

Tab. XXIV: Citronensäurebestimmung bei einer Patientin mit Stein im Laufe des Tages

Uhrzeit	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säuremg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mg%	mg mval	Na mg%	K mg%	Ca mg%	Citronen- säure:Ca mval
1.) Keine Citronensäure oral eingenommen											
1. 10. 00	135	5,5	0,2 0,215	750 805	777,5	77,75	12,13	105	364	104	6,9 3,51
2. 12. 00	130	5,8	0,056 0,057	210 214	212	21,2	3,31	27,6	298	58	12,1 0,485
3. 14. 00	475	6,7	0,044 0,049	165 184	174,5	17,45	2,725	83	172	17	3,74 1,455
4. 16. 00	330	6,4	0,282 0,165	1059 618	838,5	83,85	13,08	276	187	28	11,0 2,38
5. 18. 00	420	5,5	0,109 0,097	408 364	386	38,6	6,03	162	201	144	8,42 1,27
6. 20. 00	350	5,2	0,055 0,056	206 210	208	20,8	3,25	72,8	176	64	7,03 0,925
7. 22. 00	125	5,2	0,034 0,039	127 146	136,5	13,65	2,13	17,8	180	70	8,23 0,517
8. 6. 00	150	5,5	0,09 0,094	338 353	345,5	34,55	5,39	51,8	226	64	9,64 1,118
9. 8. 00	75	5,8	0,034 0,028	127 105	116	11,6	1,81	8,7	254	68	11,73 0,308

Uhrzeit
cm³
Urin

Extink-
tion
pH
Citronen-
säure mg/l
Mittel-
wert
mg/l
Mittel-
wert
mg%
mval
mg
Na
mg%
K
mg%
Ca
mg%
Citronen-
säure:Ca
mval

2.) 2 g Citronensäure eingenommen (= 31,3 mval Citronensäure)

1. 8.00	90	5,8	0,081 0,073	304 274	289	28,9	4,52	26	190	58	8,94	1,007
2.10.00	185	5,5	0,039 0,04	146 150	148	14,8	2,31	17,4	160	49	7,0	0,66
3.12.00	90	5,8	0,031 0,025	116 94	105	10,5	1,64	9,45	197	42	6,85	0,478
4.14.00	330	6,7	0,042 0,045	157 169	163	16,3	2,54	53,7	95	12	4,66	1,09
5.16.00	300	6,7	0,042 0,061	157 229	193	19,3	3,08	57,9	78	8	3,56	1,73
6.18.00	535	6,7	0,024 0,04	90 150	120	12,0	1,873	64,2	53	28	4,45	0,95
7.20.00	180	5,8	0,076 0,053	285 169	227	22,7	3,55	40,8	71	7	2,63	2,39
8.22.00	590	6,6	0,067 0,086	251 322	286,5	28,65	4,48	169,1	150	32	1,36	5,85
9. 6.00	60	4,5	0,055 0,048	206 108	193	19,3	3,08	11,57	287	14	1,2	5,14
10.8.00	440	5,4	0,048 0,052	180 195	187,5	18,75	2,93	82,5	162	32	11,7	0,502

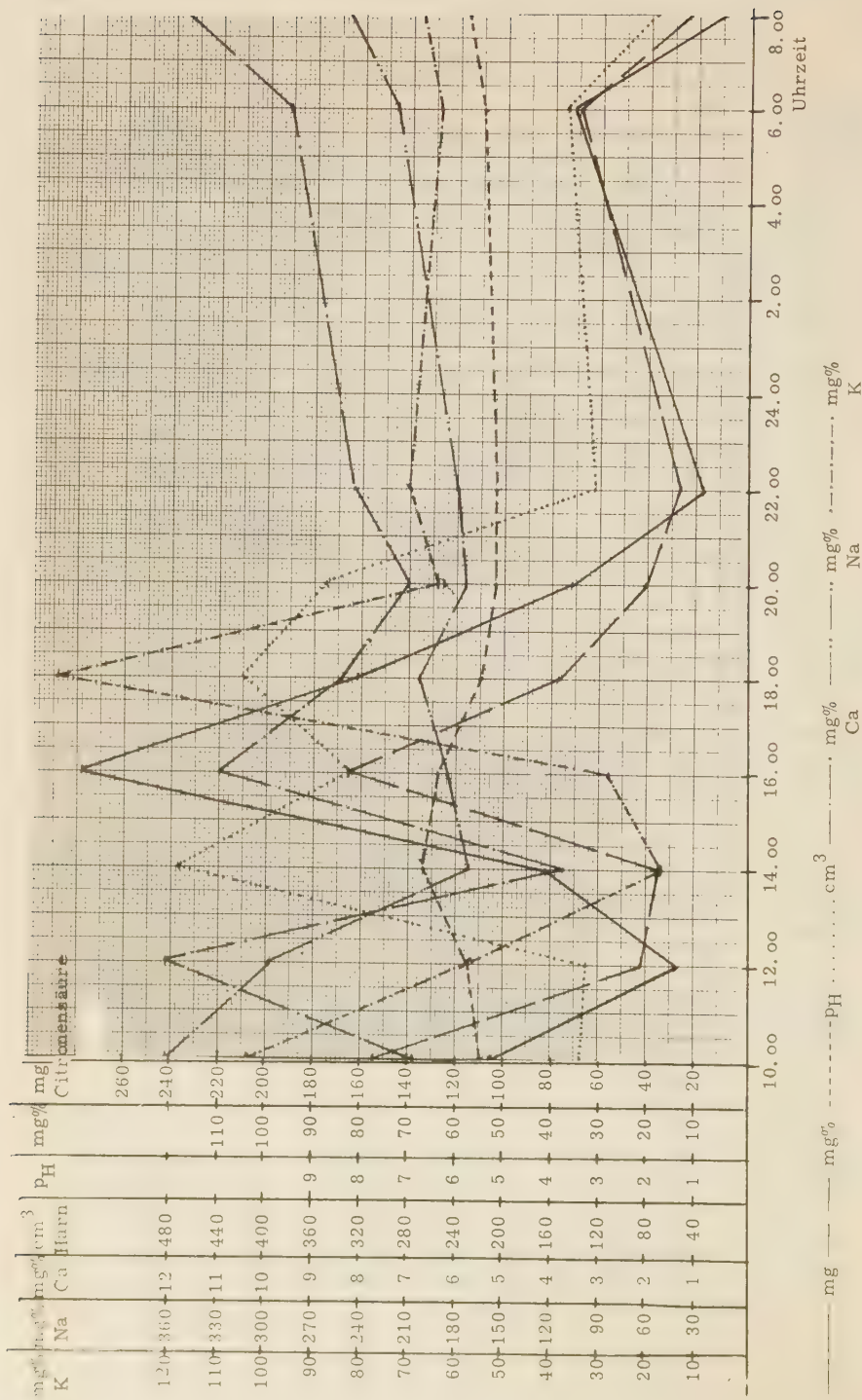


Abb. 10a: Citronensäureausscheidung einer Patientin mit Stein im Laufe des Tages. Keine Citronensäure oral zugeführt.

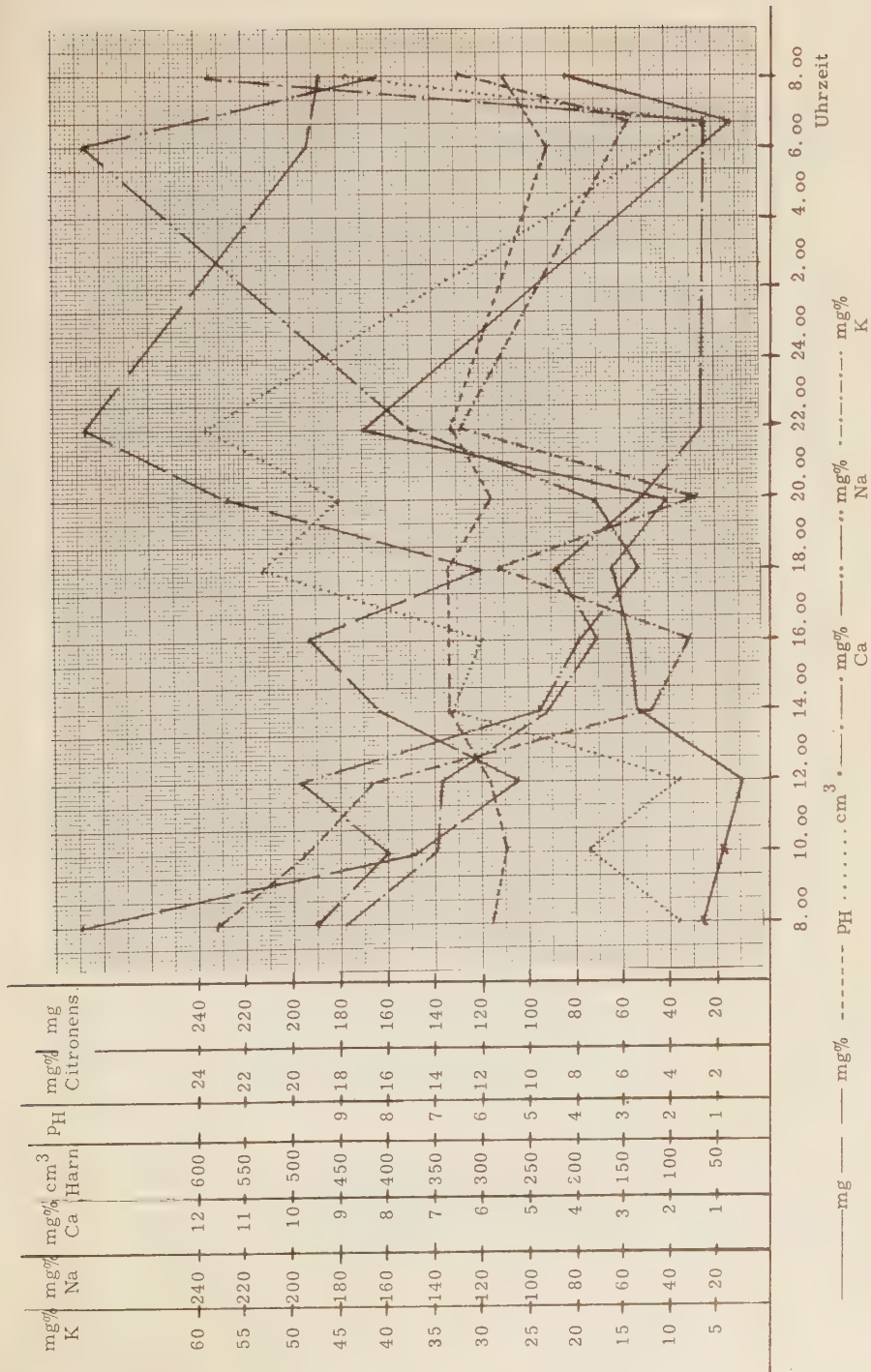


Abb. 10b: Citronensäureausscheidung einer Patientin mit Stein im Laufe des Tages. 2 g Citronensäure oral zugeführt.

IV. Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Citronensäure und Natrium, Kalium und Calcium

Die durchschnittliche Citronensäureausscheidung betrug ohne orale Zufuhr von Citronensäure 501,7 mg im 24-Stunden-Urin mit Schwankungen zwischen 1081 mg und 167,1 mg bei 8 Patienten. Diese Beobachtungen entsprechen denen anderer Steinkranker, ebenso wie die Konzentration der Citronensäure, die im Mittel 666,3 mg/l betrug mit Schwankungen zwischen 1238 mg/l und 165 mg/l. Die Calciumkonzentration betrug im Durchschnitt 15,9 mg%, mit Schwankungen zwischen 4,5 mg% und 28,4 mg%. Von drei Werten, die erheblich über diesem Durchschnitt liegen, hatte nur einer eine ebenfalls über dem Durchschnitt liegende Citronensäureausscheidung und zwei eine über dem Durchschnitt liegende Citronensäurekonzentration. Somit besteht bei einer erhöhten Calciumkonzentration nur bei einem Teil der Fälle eine erhöhte Citronensäurekonzentration bei Steinpatienten.

Nach Verabreichung von 2 g Citronensäure oral sinkt die mittlere Ausscheidung um 28,8 % auf 474,5 mg mit Schwankungen zwischen 1071 mg und 215 mg. Die durchschnittliche Konzentration ist mit 482,3 mg/l ebenfalls niedriger als ohne orale Zufuhr und schwankte zwischen 1115 mg/l und 242 mg/l. Die Calciumausscheidung betrug durchschnittlich 14,5 mg%, also 8,8 % weniger. Sie schwankte zwischen 53,9 mg% und 3,5 mg%. Trotz nur geringfügig erniedrigter Calciumausscheidung beobachtet man also eine relativ stark erniedrigte Citronensäureausscheidung. Drei überdurchschnittlichen Citronensäurekonzentrationen entspricht nur eine überdurchschnittliche Calciumausscheidung. Bei einer relativ hohen Calciumausscheidung von 12,0 mg% wurde sogar die geringste Citronensäurekonzentration festgestellt.

Die Natriumausscheidung schwankte zwischen 72 mg% und 264 mg% mit einem Mittel von 153 mg% am ersten Tage und am zweiten Tage zwischen 202 mg% und 90 mg% mit einem Mittel von 147,5 mg%. Es

wurde also an beiden Tagen etwa die gleiche Menge ausgeschieden. Zwischen der Natriumausscheidung einerseits und der Calcium- und Citronensäureausscheidung andererseits besteht kein offensichtlicher Zusammenhang.

Die Kaliumkonzentration betrug am ersten Tag im Durchschnitt 87 mg% mit Schwankungen zwischen 44 mg% und 143 mg% und am zweiten Tage 78,8 mg% im Mittel und schwankte zwischen 51 mg% und 135 mg%. An beiden Tagen wurde also die gleiche Menge Kalium ausgeschieden. Zwischen der Kaliumausscheidung und der Calcium- und Citronensäureausscheidung konnte ebenfalls keine Beziehung gesehen werden.

Das p_H betrug am ersten Tage im Mittel 5,65 und am zweiten 5,42 im Mittel. Es trat also kaum eine Säuerung ein. Am ersten Tage schwankte es zwischen 6,6 und 4,8, am zweiten zwischen 6,1 und 4,8. Bei hohem p_H -Wert waren im allgemeinen die Elektrolyte auch etwas über dem Durchschnitt erhöht, jedoch eine Beziehung zu den Citronensäurewerten besteht nicht.

Tab. XXV: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Steinen, bei denen gleichzeitig Na, K, Ca bestimmt wurde.

Keine orale Citronensäurezufuhr. Die Citronensäurewerte dieser Patienten sind in den anderen Tabellen nicht enthalten.

Patient	cm ³ Urin	P _H	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mg%	mval	mg	Na mg%	K mg%	Ca mg%	Citronen- säure:Ca mval
1. F m.	360 ^{x)}	5,6	0,27 0,296	1011 1110	1060,5	106,05	16,59	382	214	68	19,87	1,655
2. K m.	990	5,5	0,212 0,238	795 893	844	84,4	13,19	835	160	95	28,4	0,93
3. K m.	1120	5,5	0,044 0,044	165 165	165	16,5	2,58	184,5	152	75	4,5	1,145
4. H m.	940	5,8	0,167 0,163	626 612	619	61,9	9,78	592,2	112	69	8,15	2,41
5. P m.	880	6,6	0,128 0,155	480 581	530,5	53,05	8,3	475,2	210	104	26,5	0,626
6. S m.	310 ^{x)}	5,6	0,164 0,124	615 465	540	54	8,45	167,1	264	143	15,2	1,112
7. F w.	890	5,8	0,091 0,087	341 326	333,5	33,35	5,22	297	140	44	12,35	0,844
8. D m.	875	4,8	0,313 0,348	1171 1305	1238	123,8	19,36	1081	72	98	12,28	3,56

x) Trotz aller Beteuerung der Patienten stellen wir diesen Urinmengen skeptisch gegenüber.

Tab. XXVI: Citronensäurebestimmung bei Patienten mit Stein, bei denen gleichzeitig Na, K, Ca bestimmt wurde. 2 g Citronensäure oral eingenommen. (= 31, 3 mval Citronensäure)

Patient	cm ³ Urin	pH	Extink- tion	Citronen- säure mg/l	Mittel- wert mg/l	Mittel- wert mg%	mval	mg	Na mg%	K mg%	Ca mg%	Citronen- säure;Ca mval
1. F m.	520 ^{x)}	5,8	0,13 0,091	457 340	413,3	41,35	6,46	215	180	67	7,07	1,625
2. K m.	780	4,8	0,076 0,085	285 319	302	30,2	4,71	236	90	135	3,5	2,69
3. K m.	1810	5,1	0,075 0,066	282 248	265	26,5	4,14	480	170	52	4,8	1,725
4. H m.	1070	5,1	0,081 0,1	309 375	342	34,2	5,38	366	120	85	8,94	1,205
5. P m.	820	6,1	0,171 0,15	641 562	601,5	60,15	9,62	496	202	108	53,9	0,357
6. S m.	920	5,1	0,064 0,065	240 244	242	24,2	3,78	223	98	65	12,02	0,627
7. F w.	1250	6,0	0,15 0,167	562 625	593,5	59,35	9,28	741	140	51	6,92	2,68
8. D m.	960	5,4	0,282 0,313	1058 1172	1115	111,5	17,42	1071	180	67	13,2	2,64

x) Trotz aller Beteuerung des Patienten stellen wir dieser Urinmenge skeptisch gegenüber.

V. Beobachtung der Citronensäureausscheidung über mehrere Tage

Bei drei weiblichen und bei drei männlichen Patienten wurde über 7 Tage die Citronensäureausscheidung beobachtet, an drei Tagen ohne orale Zufuhr, an drei Tagen mit 2 g oraler Citronensäurezufuhr und am letzten Tag 5 g Citronensäure oral.

Tab. XXVII: Ausscheidung in mg Citronensäure pro die.

Patient	keine		Citronensäure oral				
			keine	2g	2 g	2 g	5 g
1. B w.	102,5	280	111,6	121,5	102	114	285,2
2. G w.	592,8	356,4	260,1	343,35	370,5	453,6	514,8
3. Z w.	288	279	130,25	592,02	341,35	67,5	204,4
4. S m.	645,15	1485	468	301,6	456	775	237,9
5. Z m.	1309,5	610,5	812,5	271,25	1220	661,5	1100
6. E m.	216	684	366,4	285	399,75	298,85	581

Zunächst erkennt man bei allen Patienten eine wechselnde Ausscheidung an verschiedenen Tagen. Bei allen 6 Patienten ergibt sich für die ersten drei Tage eine Durchschnittsausscheidung von 499,3 mg. Unter dieser Ausscheidung liegen alle drei weiblichen Patienten mit einem Durchschnitt von 266,7 mg: Patient B hat 164,7 mg, Patient G 603,1 mg und Patient Z 232 mg im Durchschnitt ausgeschieden. Die männlichen Patienten haben im Durchschnitt 731,9 mg ausgeschieden, also beträchtlich mehr: Patient S hat 866,5 mg, Patient Z 910,9 mg und Patient E 418,8 mg im Mittel ausgeschieden. Patient E lag also unter dem Gesamtdurchschnitt. Alle Patienten zeigen an diesen drei Tagen, jeder für sich, relativ große Abweichungen von ihrem Durchschnittswert.

Nach Verabreichung von 2 g Citronensäure stellt man eine Aus-

scheidung von 398,6 mg Citronensäure im 24-Stunden-Urin fest. Dies sind 20,2 % weniger als im vorherigen Durchschnitt. Die weiblichen Patienten erreichten einen Durchschnitt von 278,4 mg, d.h. 4,3 % mehr als vorher, die männlichen Patienten dagegen nur eine mittlere Ausscheidung von 518,8 mg, d.h. 29,7 % weniger als vorher. Bei dem Patienten B war der Durchschnitt mit 112,5 mg gegenüber vorher erniedrigt, ebenso bei Patient G mit 389,2 mg erniedrigt, jedoch bei Patient Z mit 333,6 mg ziemlich erhöht gegenüber vorher. Bei den männlichen Patienten S, Z und E wurden mit durchschnittlich 510,9 mg, 717,6 mg und 327,9 mg in allen Fällen geringere Werte festgestellt. Die Schwankungen bei diesen einzelnen Patienten an diesen drei Tagen um den Mittelwert waren verschieden stark, im allgemeinen sehr stark, nur bei B weniger ausgeprägt.

Am 7. Tag wurden 5 g Citronensäure oral verabreicht. Die durchschnittlich ausgeschiedene Citronensäuremenge betrug 387,3 mg, d.h. 22,5 % weniger als ohne Citronensäurezufuhr, jedoch nur geringfügig weniger als bei 2 g oraler Citronensäurezufuhr. Bei den weiblichen Patienten ergab sich ein Durchschnitt von 334,8 mg als Ausscheidung in 24 Stunden, also 25,5 % mehr als ohne orale Zufuhr. Zwei Patientinnen steigerten ihre Ausfuhr, eine hatte jedoch eine geringere Ausscheidung. Bei den Männern war die durchschnittliche Ausscheidung mit 639,6 mg wohl niedriger als ohne Zufuhr, aber höher als mit 2 g Citronensäurezufuhr. Dabei lag dieser Wert bei 2 Patienten über dem Ausgangswert, bei einem unter dem Ausgangswert; und zwar betrug dieser bei S 866,5 mg gegenüber 237,9 mg nach 5 g Zufuhr. Bei Z war der Ausgangswert von 910,9 mg auf 1100 mg und bei E von 418,8 mg auf 581 mg jetziger Ausscheidung gesteigert. Insgesamt war also bei 4 von 6 Patienten die Ausscheidung der Citronensäure auf 5 g oraler Citronensäuregabe erhöht gegenüber keiner oralen Zufuhr, bei zwei Patienten geringer als ohne orale Zufuhr.

Man kann also sagen, daß bei einem gemischten Krankengut von Männern und Frauen die Citronensäurezufuhr an mehreren Tagen prak-

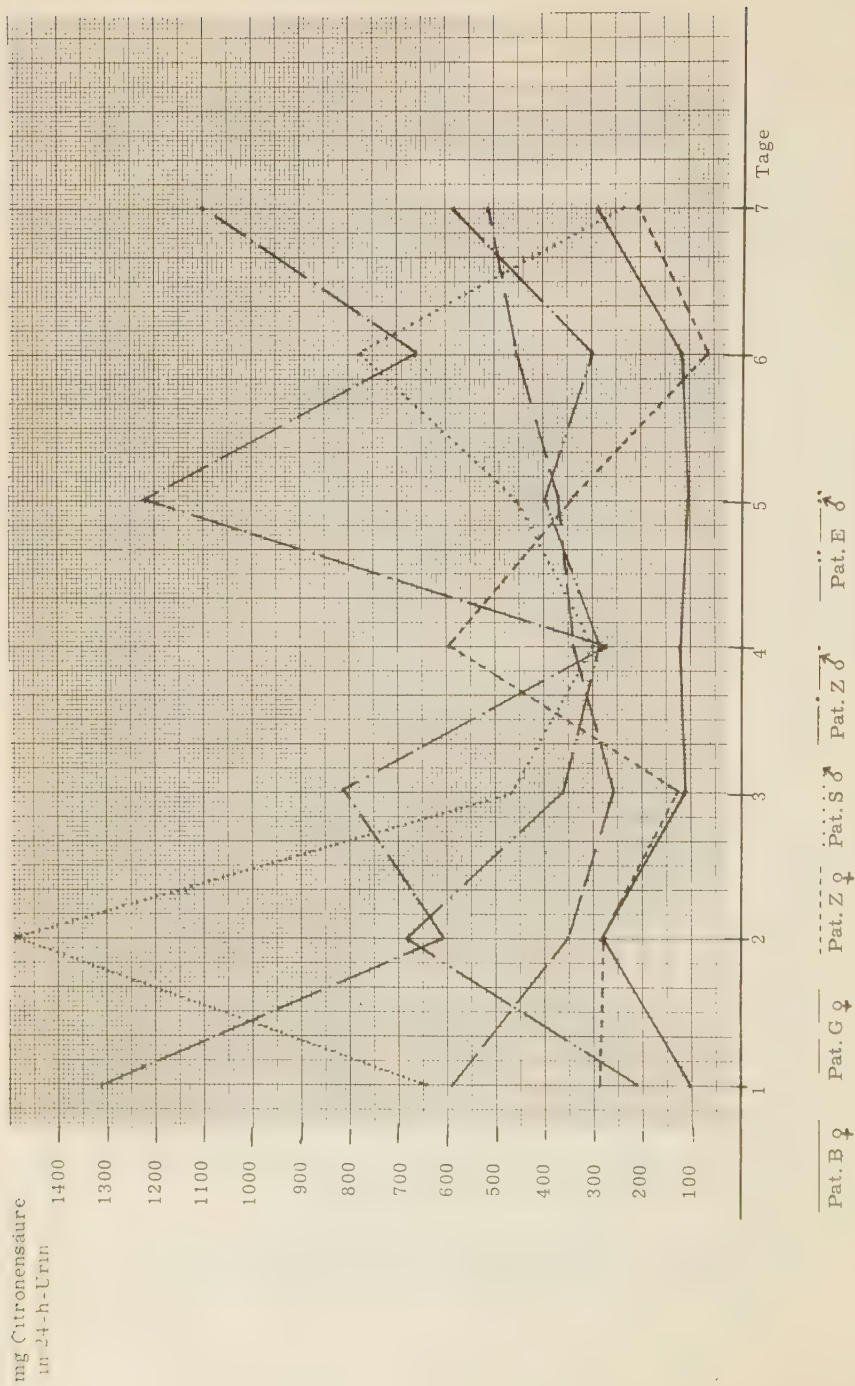


Abb. 11: Citronensäureausscheidung von 6 Patienten während 7 Tagen.

tisch ohne Einfluß auf die Citronensäureausscheidung war. Dabei zeigte sich, daß bei Männern die Citronensäureausscheidung nach oralen Citronensäuregaben erniedrigt, bei Frauen dagegen erhöht war.

VI. Veränderung des p_H

Bei Steinträgern wurde ein durchschnittliches p_H von 5,44 ohne orale Zufuhr von Citronensäure, von 5,53 bei 2 g Citronensäure oral und 5,3 bei 5 g Citronensäuregabe oral festgestellt. Man kann somit bei Steinträgern keine sichere Ansäuerung oder Alkalisierung durch orale Citronensäuregaben erkennen.

Bei Patienten ohne Steinerkrankung verschob sich das p_H durch die Citronensäurezufuhr von 6,54 auf 6,1 im Mittel. Eine geringere Ansäuerung wäre also zu bejahen.

VII. Unterschiede der Citronensäureausscheidung bei steinkranken Männern und Frauen

Ohne Citronensäurezufuhr schieden die männlichen Patienten im Durchschnitt 707,84 mg mit einer Spitze von 1888 mg und einem Tiefstand von 89,5 mg im 24-Stunden-Urin aus. Die weiblichen Patienten hatten eine Ausscheidung zwischen 90 mg und 659 mg mit einem Mittel von 283,96 mg im 24-Stunden-Urin, d. h. die letzteren schieden 58,8 % weniger aus als die Männer im Mittel.

Nach Zufuhr von 2 g Citronensäure oral betrug die mittlere Ausscheidung der männlichen Patienten 518,5 mg mit einem Schwankungsbereich von 80,2 mg bis 1511 mg. Die weiblichen Patienten schieden im Mittel 387,81 mg aus, mit einem Höchstwert von 1020 mg und einem Tiefstwert von 67,5 mg. In diesem Falle schieden also die weiblichen Patienten 26,6 % weniger aus als die Männer.

Nach 5 g oraler Citronensäurezufuhr beobachtete man bei den männlichen Patienten eine durchschnittliche Ausscheidung von 562,2 mg mit Schwankungen zwischen 1217 mg und 138,8 mg, bei den weiblichen Patienten eine mittlere Ausscheidung von 424,0 mg mit Schwankungen zwischen 319 mg und 525 mg. Bei den weiblichen Patienten wurde also 24,6 % weniger ausgeschieden.

Es wurde also somit in diesen drei Versuchsreihen bei weiblichen Patienten im Durchschnitt immer eine etwas geringere Ausscheidung beobachtet als bei Männern.

VIII. Das Verhältnis von Citronensäure:Calcium im Harn bei Steinträgern

Bei 8 steinkranken Patienten wurde im Harn das Verhältnis Citronensäure : Calcium im Mittel mit 1,53 mit Schwankungen zwischen 3,56 und 0,62 beobachtet. Nach Verabreichung von 2 g Citronensäure oral betrug dieses mittlere Verhältnis 1,693 und schwankte zwischen 2,69 und 0,35. Also waren bei diesen Patienten im Harn durchschnittlich größere äquivalente Mengen Citronensäure vorhanden als Calcium. Bei drei Patienten war dieses Verhältnis kleiner als 1, vor Zufuhr der Citronensäure; nach Zufuhr der Citronensäure nur noch bei zwei Patienten. In diesem Verhalten konnte kein signifikanter Unterschied zu den gesunden Versuchspersonen gesehen werden.

Bei Beobachtung dieses Verhältnisses bei einer Patientin mit einem Harnstein in den einzelnen 2-Stunden-Harnportionen im Laufe des Tages fand man dieses mit 1,329 mit Schwankungen zwischen 0,308 und 3,51; nach Verabfolgung von 2 g Citronensäure oral war es auf 1,98 erhöht und schwankte zwischen 5,85 und 0,478. Man kann daraus das gleiche Verhalten wie in den Sammelurinen erkennen. Im Durchschnitt sind immer größere äquivalente Mengen Citronensäure vorhanden als Calcium, jedoch treten im einzelnen auch Harnportionen

auf, in denen ein umgekehrtes Verhältnis vorliegt.

BERECHNUNG DER MITTLEREN ABWEICHUNG DER EXTINKTIONEN

Alle Bestimmungen von Lactat und Citrat wurden doppelt ausgeführt und als endgültiges Ergebnis das arithmetische Mittel von beiden Extinktionen verwendet. Dabei beträgt die durchschnittliche mittlere Abweichung Δ von dem jeweiligen arithmetischen Mittel bei der Lactatbestimmung im Urin $\Delta = 1,32$ (dies entspricht 11,132 % ($\% \Delta$); bei der Citratbestimmung beträgt diese mittlere $\Delta = 35,99$, was 7,344 % ($\% \Delta$) entspricht.

Die Standardabweichung bei Normalverteilung wurde nun für diese Abweichungen bestimmt, nach der Formel

$$s^2 = \frac{1}{N-1} \left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N} \right)$$

wobei sich für die Lactatbestimmung im Urin eine Standardabweichung von $s = 1,552 = 1,25$ und für die Citratbestimmung eine Standardabweichung von $s = 3828,9 = 61,85$ ergab.

Bei Zugrundelegen von einer Fehlergrenze von 5 % sind alle Abweichungen, die nicht größer als $\bar{x} \pm 2s$ sind, innerhalb dieses Fehlerbereiches, wobei $\bar{x}$ den Mittelwert darstellt.

DISKUSSION

Bei Gesunden wurde durch perorale Zufuhr von Calciumlactat eine geringe Steigerung der Ausfuhr beobachtet. Diese beträgt 0,535 % der zugeführten 2 g D, L-Lactat. Diese Steigerung war im Vergleich zu der zugeführten Menge sehr gering. Die Lactatausscheidung zeigt große Schwankungen sowohl bei derselben Person an verschiedenen Tagen, als auch bei verschiedenen Personen. So wurde bei B eine geringere Lactatausscheidung nach oraler Zufuhr beobachtet als vorher. Insgesamt waren die Werte nur so wenig verändert, daß diese Schwankungen in die physiologische Schwankungsbreite fallen. .

Bei Gesunden und Nierensteinträgern zeigten die Untersuchungen der Lactatausscheidung in den einzelnen 2-Stunden-Urinportionen kein Ergebnis in bezug auf eine besonders hohe oder besonders niedrige Lactatausscheidung zu bestimmten Tageszeiten. So wurden die höchsten und die geringsten Werte bei den einzelnen Versuchspersonen zu völlig verschiedenen Zeiten beobachtet.

Die Untersuchung der Lactatkonzentration im Serum von Nierensteinträgern läßt darauf schließen, daß ein großer Teil des aufgenommenen Lactats durch Stoffwechselvorgänge aufgebraucht (oder gespeichert (?)) wird. Die Ausscheidung von Lactat im Urin bei Nierensteinträgern verhielt sich ähnlich der bei Gesunden. Durch perorale Zufuhr konnte eine geringe Steigerung im Durchschnitt festgestellt werden, die jedoch so gering ist, daß sie in die physiologische Schwankungsbreite fällt. Die Steigerung der Ausscheidung betrug nur 0,5 % des zugeführten D, L-Lactats; das zusätzlich aufgenommene Lactat wird so wahrscheinlich im intermediären Stoffwechsel verbrannt.

Bei Männern und Frauen wurde dieselbe Serumkonzentration beobachtet, dagegen war jedoch die Lactatausscheidung bei den Männern etwas größer als bei den weiblichen Patienten. Die Reklame eines Bäckers in einer bundesdeutschen Großstadt für "Lactatbrot" mit dem Hinweis, daß es bei Harnsteinen lösend oder prophylaktisch gegen de-

ren Bildung sei, ist daher irreführend.

Die Untersuchungen bei den gesunden Versuchspersonen lassen keine Erhöhung der Ausscheidung von Citronensäure auf orale Zufuhr erkennen. Während bei A die Ausscheidung etwas erhöht war, wurde bei B und C eine geringere Ausscheidung beobachtet als ohne orale Zufuhr. Die Schwankungen während des Tages in den einzelnen 2-Stunden-Harnportionen sind sehr groß; ebenfalls ist die Tagesgesamtausscheidung individuell sehr verschieden. Ein Zusammenhang zwischen der Citronensäureausscheidung und einer bestimmten Tageszeit konnte nicht festgestellt werden. Nach den Beobachtungen dieser Versuche konnte keine Beziehung zwischen dem p_H und dem Citronensäuregehalt des Urins erkannt werden. Eine orale Gabe von 2-5 g Citronensäure ist nicht in der Lage das p_H des Urins wesentlich zu verändern.

Betrachtet man das Verhältnis von Citronensäure zu den Ionen des Natriums, Kaliums und Calciums, so kann man feststellen, daß im Durchschnitt äquivalente Mengen von Citronensäure und Calcium ausgeschieden werden, wobei Citronensäure etwas überwiegt. In den einzelnen Untersuchungsproben jedoch divergieren diese Werte stark. Einmal sind mehr Äquivalente Citronensäure und ein andermal größere äquivalente Mengen Calcium im Urin vorhanden. Ebenfalls konnte keine Parallelität in der Konzentration von Citronensäure und Calcium im Urin in den jeweiligen Proben gefunden werden.

Bei den Steinträgern wurde im Durchschnitt weniger Citronensäure ausgeschieden als bei den gesunden Versuchspersonen. Es konnte bei diesen Patienten auf orale Zufuhr keine vermehrte Citronensäureausscheidung festgestellt werden. Die mittlere Ausscheidung war bei Männern sogar geringer als vorher. Dagegen konnte bei urologischen Patienten, die nicht an einer Steinkrankheit litten, eine geringe Vermehrung der Citronensäureausscheidung auf orale Zufuhr festgestellt werden. Beobachtet man die Steinpatienten an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen, so erkennt man, daß die individuelle Ausscheidung sehr wechselnd ist. Es kann jedoch auch hier, über längere Zeit hinweg,

keine vermehrte Citronensäureausscheidung nach oraler Gabe festgestellt werden.

In den einzelnen 2-Stunden-Harnportionen kann, wie bei den gesunden Vergleichspersonen, kein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentration von Citronensäure und Calcium festgestellt werden. Jedoch wurden durchschnittlich etwas größere äquivalente Mengen Citronensäure ausgeschieden als Calcium. Das Verhältnis Citronensäure : Calcium konnte durch orale Citronensäurezufuhr in sehr geringem Maße zugunsten der Citronensäure verschoben werden.

Es konnte keine Beziehung zwischen dem p_H des Urins und der Citronensäureausscheidung festgestellt werden. Beobachtete Veränderungen liegen in der physiologischen Variationsbreite. Frauen scheiden im Mittel eine geringere Citronensäuregesamtmenge aus als Männer.

Abschließend ist also festzustellen, daß durch orale Zufuhr von 2-5 g Citronensäure die Citronensäureausscheidung bei Gesunden und bei Steinträgern nicht erkennbar verändert wird. Durch orale Zufuhr von Milchsäure konnte kein größerer Lactatgehalt des Urins erzeugt werden, jedoch wurde durch Citronensäuregabe in einem Beobachtungsfall die Lactatausscheidung erhöht. Somit ist sowohl die Zufuhr von Milchsäure als auch Citronensäure in der hier angewandten Menge von 2-5 g als Prophylaxe und als Therapie des Harnsteinleidens nicht geeignet.

Eine Einwirkung größerer Mengen dieser organischen Säuren oder über längere Zeit konnte nicht untersucht werden, da in einer chirurgischen Klinik durch therapeutische Maßnahmen, z. B. Operation, der Krankenhausaufenthalt nicht unnötig ausgedehnt wird. Ob eine längere Medikation mit Milchsäure oder Citronensäure erfolgreich ist, kann aus diesen Versuchen nicht abgeleitet werden und bedarf so weiterer Klärung. Die Frage der Löslichkeit von Uratsteinen durch perorale Gabe von Citronen über längere Zeit wird durch diese Arbeit nicht berührt.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem Überblick über den Stoffwechsel von Milchsäure, Citronensäure und Calcium und einem geschichtlichen Überblick wird auf die verschiedenen Theorien der Harnsteinentstehung eingegangen. Anschließend werden die Möglichkeiten und Grenzen einer möglichen Harnsteinprophylaxe aufgeführt und die Ergebnisse einer versuchten retrograden Auflösung erwähnt. Über das Vorkommen und die eventuelle Bedeutung von Milchsäure und Citronensäure im Harn wird anschließend eingegangen.

Bei einigen gesunden Versuchspersonen und bei Nierensteinträgern wurde die Milchsäure- und Citronensäureausscheidung im Harn beobachtet, vor und nach oraler Verabreichung von Milchsäure und Citronensäure. Es konnte gezeigt werden, daß nur sehr geringe Mengen der eingenommenen Milchsäure und Citronensäure im Urin erscheinen; ein direkter Zusammenhang zwischen der oralen Einnahme und der Ausscheidung konnte nicht festgestellt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Gesunden und Steinträgern.

Das Verhältnis von Citronensäure zu Calcium ist im Mittel so gestaltet, daß annähernd äquivalente Mengen im Harn erscheinen, aber in den einzelnen untersuchten Harnportionen ist dieses Verhältnis wechselnd und keineswegs gleichbleibend, sowohl bei verschiedenen Personen als auch bei derselben Person im Laufe des Tages oder an verschiedenen Tagen.

Die Möglichkeit mit oral eingenommener Milchsäure oder Citronensäure eine Prophylaxe oder Therapie des Harnsteinleidens zu treiben ist sehr begrenzt, da nur Bruchteile der eingenommenen Säuren im Harn erscheinen und damit auf den Stein einwirken können.

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. H. L. du Mont für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit und seine wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlichst danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. W. Wachsmuth für die Möglichkeit in seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Professor Lutzeyer, z. Zt. Aachen, ehemaliger Leiter der urologischen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik, danke ich für die Kooperation hinsichtlich des Krankengutes seiner Abteilung.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AGRELL, I. G. The Citric Acid Content of Human Blood Serum in Insulin Coma.
Acta Skandinavia, Suppl. 111, Vol. 30, S. 83 (1953)
2. ABESHOUSE, B. S., Renal complications of sulfonamide Therapy.
L. H. TANKISS J. Urol. 56, 658 (1946)
3. ALBRIGHT, F. H., Non surgical aspects of the Kidney Stone Problem.
H. W. SULKOWITSCH, J. am. med. Ass. 113, 2049 (1939)
R. CHUTE
4. ANDERSON, W. A. D. Renal calcification in adults.
J. Urol. 44, 29 (1940)
5. ASTWOOD, E. B., Jodine in Blood.
C. E. CASSIDY, Ciba Found. Coll. Endocr. 11, 95
M. S. RABEN, (1957)
S. M. ASTWOOD
6. BACILA, M., The Effect of adrenal cortical hormones on the anaerobic glycolysis and hexokinase activity.
E. S. G. BARROW Endocrinology 54, 591 (1954)
7. BAUER, A. Über Löslichkeit von Nierenbecken- und Blasensteinen im Krappharn.
Münch. med. Wschr. 71, 206 (1924)
8. BECK, E., Über die Wirkung von Glucose und Fructose auf die Glucuronidbildung bei gesunden Menschen.
E. RICHTER Klin. Wschr. 40, 75 (1962)
9. BIBUS, B. Nierensteinkrankheit und Kriegsernährung.
Z. Urol. Sonderheft 1950, 130
10. BIBUS, B. Auflösung großer Uratsteine des Nierenbeckens durch konservative Maßnahmen.
Z. Urol. 54, 297 (1961)

11. BOEMINGHAUS, H. Steingenese - Steinauflösung - konservative Behandlung Steinkranker und Prophylaxe nach operativer Stein Entfernung, Konkrementbildung und Nebenschilddrüse. Die Medizinische, S. 369 (1953)
12. BECKER, H. Bakterien- und Eiweißsteine in den Harnwegen. Z. urol. Chir. 17, 77 (1925)
13. BOOTHBY, W. M.,
M. ADAMS The occurrence of Citric Acidin Urine and Body Fluids. Amer. J. Physiol. 107, 471 (1934)
14. BOSHAMMER, K. Betrachtungen zur Nierensteinbildung. (Neurogene Theorie der Nierensteinbildung). Z. Urol., Sonderheft 1949, Verhandlungsbericht der Urologentagung in Düsseldorf vom 15. - 17. Sept. 1948
15. BOSHAMMER, K. Die Bedeutung der fokalen Infektion für verschiedene urolog. Erkrankungen. Z. urol. Chir. und Gyn. 46, 216 (1943)
16. BOYCE, W. H.
F. K. GARVEY,
C. M. NORFLEET Proteins and other biokolloids of Urine in Health and calculous Disease. I. Electrophoretic Studies at pH 4, 5 and 8.6 of those components soluble in molar sodium chloride. J. clin. Invest. 33, 1287 (1954)
17. BOYCE, W. H.,
GARVEY, F. K.,
C. M. NORFLEET Ion-binding properties of electrophoretically homogenous mucoproteins of urine in normal subjects and in patients with renal calculous disease. J. Urol. 72, 1019 (1954)
18. BOYCE, W. M.,
N. M. SULKIN Biokolloids of Urine in Health and in Calculous Disease. III. The Mucoproteinmatrix of urinary Calculi. J. clin. Invest. 35, 1067 (1956)
19. BRANDESKY, W. Über Nieren- und Harnleitersteine. Wien. klin. Wschr. 45a, 814 (1932)

31. CROWELL, A. J. Cystin Nephrolithiasis.
Surg. Gyn. Obstetr. 38, 87 (1924)
32. CULP, D. A. , The effect of Hyaluronidase on the
R. H. FLOCKS Calcium Precipitability in the Urine.
J. Urol. 73, 938 (1955).
33. DICKENS, F. The Citric Acid Content of animal
Tissues, with reference to its Occurence
in Bone and Tumour.
Biochem. J. 35, 1011 (1941).
34. DIEM, K. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Ta-
(Redaktion) bellen, 6. Auflage, 1960.
Basel. Herausgeber: I. R. Geigy A. G.
35. DIEPGEN, P. Geschichte der Medizin.
36. DISCHE, Z., Über eine neue kolorimetrische Be-
D. LASZLO stimmungsmethode der Milchsäure im
Blute.
Biochem. Z. 187, 344 (1927)
37. DULCE, H. J. Über die Harnkolloide.
Urol. int. 7, 65 (1958)
38. DULCE, H. J. Biochemie der Harnsteinbildung.
Urol. int. 7, 137 (1958)
39. DULCE, H. J. Harnsteine und Ernährung.
Der Urologe, H. 4, S. 233 (1962)
40. EGGERS-LURA, H. Die Säurebildung im Speichel und Pla-
quematerial und ihr Verhältnis zur
Kariesaktivität.
Dtsch. Zahn- und Kiefer-Klinik, 28,
447 (1958)
41. EIMER, K. Untersuchungen zu einer kausalen
Therapie des Harnsteinleidens.
Z. physikal. Therapie, 45, 145 (1933)
42. ELLIOT, J. S. , Some aspects of calcium and phosphate
H. E. TODD, Solubility.
L. LEWIS J. Urol. 85, 428 (1961)
43. EBSTEIN, W. , Über die experimentelle Erzeugung von
A. NICOLAIER Harnsteinen. Wiesbaden 1891. Verlag
J. F. Bergmann

44. FINLAYSON, B.,
C.W. VERMAULEN
A. J. STEWART Stone matrix and Mucoprotein from
Urine.
J. Urol. 86, 355 (1961)
45. FLOCKS, R. H. The Rôle of Calcium Metabolism in
the Pathogenesis and Treatment of
Calcium Urolithiasis.
J. Urol. 43, 214 (1940)
46. FÜRTH, O. v.,
D. CHARNASS, Über die quantitative Bestimmung der
Milchsäure durch Ermittlung der dar-
aus- abspaltbaren Aldehydmenge.
Biochem. Z. 26, 199 (1910)
47. GASSER, G.,
H. ZIMPRICH Experimentelle Untersuchung über
Entstehung und Wachstum von Harn-
blasensteinen an Ratten und ihre Be-
einflussung.
Z. Urol. 54, 199 (1961)
48. GASSER, G.,
H. BRAUNER,
A. PREISINGER Das Harnsteinproblem (I).
Z. Urol. 49, 148 (1956)
49. GEHRES, R. F.
S. RAYMOND A new chemical approach to the dissolu-
tion of urinary calculi.
J. Urol. 65, 474 (1951)
50. GIBIAN, H. Das Vorkommen von Hyaluronsäure
im Harn im Zusammenhang mit ihrem
vermuteten Einfluß auf die Harnstein-
bildung.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift physiol.
Chem. 292, 117 (1953)
51. GRÖNINGER, K. H. Urolithiasis und Konstitution.
Z. Urol. H. 3, S. 129 (1962)
52. GROSSMANN, W. Beiträge zur Pathologie und Klinik
der Harnsteinkrankheit.
Z. urol. Chir. 29, 187 (1930)
53. GROVE, W. J.,
C. W. VERMEULEN,
R. GOETZ, H. D. RAGINS Experimental urolithiasis II. The
Influence of Urine Volume upon Calculi
experimentally produced upon foreign
bodies.
J. Urol. 64, 49 (1950)

54. GURLT, E. Geschichte der Chirurgie. August
Hirschwald, Berlin 1898.

55. HAASE, H. Zur Morphologie der primären Form-
elemente bei der Harnsteinbildung.
Urol.int., 7, 96 (1958)

56. HAMMERSTEN, G. Eine experimentelle Studie über Cal-
ciumoxalat als Steinbildner in den Harn-
wegen. Speziell mit Rücksicht auf die
Bedeutung des Magnesiums.
Lunds Universitets Årsskrift. N.F.
Bd. 32, Nr. 12 (1937)

57. HARLIN, H. C., Modification of urinary surface tension
L. WIESEL by oral glucuronic acid: its application
in prophylaxis of urinary calculi.
J.Urol. 72, 1046 (1954)

58. HEINZ, E. Untersuchungen über Komplexverbin-
dungen des Calciums.
Biochem. Z. 321, 314 (1951)

59. HELLER, E. War injuries of the lower urinary tract
and male genitalia.
J.Urol. 72, 821 (1954)

60. HELLSTRÖM, J. Einige Erfahrungen über Entstehung,
Wachstum und spontanen Abgang von
Nierensteinen.
Z.Urol.Chir. 18, 248 (19)

61. HERRMANN, G. Über die Harnkolloide.
und Mitarbeiter Urol.int. 7, 55 (1958)

62. HESS, B. Über eine kinetisch-enzymatische Be-
stimmung der l(+)-Milchsäure im mensch-
lichen Serum und anderen biologischen
Flüssigkeiten.
Biochem. Z. 328, 110 (1956)

63. HEUSSER, H. Der Rezidivstein der Harnwege.
Dtsch.med. Wschr. 1958/I, S. 945

64. HEWLETT, A. W., The effect of breathing oxygenenriched
G. D. BARNETT, air during exercise upon pulmonary
J. K. LEWIS ventilation and upon the lactic acid
content of blood and urine.
J.clin.invest., 3, 317 (1926)

65. HIGGINS, C. C. Etiology and prevention of urinary calculi.
J.Urol. 68, 117 (1952)
66. HIRSCH, H. H., Experimentelle Untersuchungen über
E. VOIT die Verhinderung der Harnsteinbildung
durch Schutzkolloidvermehrung im
Harn.
Klin. Wschr. 32, 651 (1954)
67. HOFFMANN, W. Die Ausscheidung des Salicylamid aus
dem menschlichen Organismus.
Arzneimittelforschung 5, 723 (1955)
68. HOLLMANN, S. Experimentelle Grundlagen für eine
therapeutische Verwendung von Glucuron-
säurelacton.
Klin. Wschr. 33, 126 (1955)
69. HOLTZ, F. Biologische Grundlagen der Konkre-
mentbildung.
Z.Urol. 31, 334 (1937)
70. HORSTMANN, W. Weiche Harnkonkremente.
Z.urol.Chir., 45, 185, (1940)
71. HOWARD, J. E. Clinical and laboratory research
concerning mechanism of formation and
control of calculous disease by the kidney.
J.Urol. 72, 999 (1954)
72. HRYNTSCHAK, T. Experimentelle Untersuchungen zur
Harnsteinentstehung.
Z.urol.Chir. 40, 211 (1935)
73. HUNGERLAND, H. Calcium und Phosphatstoffwechsel in:
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwech-
sels und der Stoffwechselkrankheiten.
2.Aufl. Stuttgart 1957, Thieme Verlag
74. KALK, H., Neues zur Therapie des Nierensteins.
W.SCHÖNDUBE Dtsch.med. Wschr. 52, 55 (1926)
75. KARCHER, G., Tierexperimenteller Beitrag zur
K. H. LINKE Harnsteinentstehung.
Z.Urol. 53, 17 (1960)

76. KARSCHULIN, O. Kasuistischer Beitrag zur konservativen Behandlung von Phosphatkongrementen der Harnwege.
Z.Urol. 30, 752 (1936)
77. KELLER, J.,
B. GÖRLICH Die chemische Einwirkung von Krappwurzel auf Nieren- und Blasensteine.
Z.Urol. 38, 1 (1944)
78. KEUTEL, H. J.,
A. GACA Ein Beitrag zur fermentativen Kongrementauflösung im Nierenbecken.
Z.Urol. 54, 587 (1961)
79. KEYSER, L. Urinary Bithiasis.
J.Urol. 50, 169 (1943)
80. KISSIN, B.,
O. LOCKS Urinary Citrates in Calcium Urolithiasis.
Proc. Soc. exp. biol. and med. (NY), 46, 216 (1941)
81. Physiographie und Pathogenese.
Berlin 1911, J. Springer Verlag.
82. KLEMENT, R.,
R. WEBER Das Verhalten von Hydroxylapatit in Serum und ähnlichen Lösungen.
Biochem. Z. 308, 391 (1941)
83. KLEMPERER, G.,
F. TRITSCHLER Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure.
Z. klin. Med. 44, 337 (1902)
84. KOCH, F. E. Experimentelle Untersuchungen über die Nierensteinbildung.
Z.Urol., Sonderheft 1950, S. 110
85. KOCH, F. E.,
H. HAASE ,
M. L. MAREK Zur Frage des Spintenzzerfalls von Harnkongrementen.
Münch. med. Wschr. 95, 440 (1953)
86. KOENEMANN, R. H. A Modification of the Miller-Muntz-Method for colorimetric determination of lactic acid.
J. biol. Chem. 135, 105 (1940)
87. KÜHNAU, J.,
HOLT, C. v. Stoffwechsel der Kohlehydrate. Biochemie des Diabetes. in: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten.
Thieme Verlag Stuttgart 1957.

88. KUYPER, A. C.,
H. A. MATILL Some aspects of citric acid metabolism.
J. biol. Chem. 103, 51 (1933)
89. LASSEN, H. K. Om relationen mellem A-avitaminose
leverdysfunktion og opstaaelsen af urin
vejssten.
Nordisk Medicin, 9, 270 (1941)
90. LAUERSEN Mikromethode zur Bestimmung der
Milchsäure. Quantitatives Arbeiten in
der Klinik von Karl Dirr, 3. Aufl.,
München 1951, Verlag R. Müller und
Steinicke.
91. LICHTWITZ, L. Über die Bildung von Niederschlägen
und Konkrementen im Harn und in den
Harnwegen. in: Kraus-Brugsch, Spez.
Pathologie und Therapie innerer Krank-
heiten I. Urban und Schwarzenberg,
Berlin/Wien 1919.
92. LICHTWITZ, L. Die Bildung der Harnsedimente und
Harnsteine.
Z. Urol 7, 810, 1913
93. LILJESTRAND, S. H.,
D. W. WILSON The excretion of lactic acid in the urine
after muscular exercise.
J. biol. Chem. 65, 773 (1925)
94. LJUNGREN, E. Ätiologie und pathogenetische Betrach-
tungen zur Urolithiasis.
Z. Urol. 54, 641 (1961)
95. LOLL, H.,
A. HIELSCHER Die Bedeutung der Serum-Enzym- und
Substrat-Bestimmungen bei Leberer-
krankungen.
Ärztliche Forschung 12, 304 (1958)
96. LOHMEYER, K. Zur Urosepsis bei totaler Querschnitts-
lähmung.
Med. Klin. 41, 508 (1946)
97. MAGASI, P. Zur medikamentösen Behandlung von
Nieren- und Harnleitersteinen.
Z. Urol. H. 1, S. 3 (1962)
98. MARKUS, R. L. Colorimetric Determination of Lactic
Acidin Body Fluids utilizing Cation Ex-
change for Deproteinization.
Arch. biochem. biophys. 29, 159 (1950)

99. MÅRTENSON, J. On the Citric Acid Metabolism in Mammals.
Acta physiol. Skand. 1, Suppl. II, 1940
100. MÅRTENSON, J. On the Occurrence of Citric Acid in Pathological Calcifications and Concretions.
Fysiogr. sällsk. Lund Förh. 11, 129 (1941)
101. McCANCE, R. A.,
E. M. WIDDOWSEN Mineral Metabolism of healthy adults on white and brown bread dietaries.
J. Physiol. 101, 44 (1942)
102. MAY, F. Zur Auflösung von Phosphatkonkrementen mit Kombuchal.
Münch. med. Wschr. 82, 1201 (1935)
103. McCARRISON, R. A lecture on the causation of stone in India.
Brit. med. J. 1, 1009 (1931)
104. McGEOWN, M. G. The urinary amino acids in relation to calculus disease.
J. Urol. 78, 318 (1957)
105. McLEAN, F. C.,
L. EICHELBERGER,
J. L. HALL,
B. HASTINGS,
E. da COSTA The Ionization of Calcium, Magnesium, and Strontium Citrate.
J. biol. Chem. 107, 351 (1934)
106. MILLER, A. T.,
J. O. MILLER Renal Excretion of Lactic Acid in Exercise.
J. appl. Physiol. 1, 619, 1948/49
107. MILLER, B. F.,
J. A. MUNTZ A Method for the Estimation of Ultramicroquantities of Lactic Acid.
J. biol. Chem. 126, 413 (1938)
108. du MONT, H. L. Die pathophysiologischen Voraussetzungen der Steinbildungen.
Regensburger Jahrbuch für ärztliche Fortbildung. VIII-1958/59. F. K. Schat-tauer Verlag, Stuttgart.
109. du MONT, H. L. Untersuchungen an getrennten Nieren-harnen.
Z. Urol. 53, 401 (1960)

110. du MONT, H. L. und NOWAK Überlegungen und Untersuchungen zur Frage der Harnsteinprophylaxe: Magnesium. Z. Urol. 57, 1 (1964)
111. MULLI, K. F. STAUDENATH Über das Wesen und die biologische Wirkung komplexer Erdalkalisalze. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathologie und Pharmakologie, 169, 604 (1933)
112. NATELSON, S., J. R. LUGOVOY, J. B. PINCUS Bestimmung von Micromengen von Citronensäure in biol. Flüssigkeiten. J. biol. Chem. 170, 597 (1947)
113. NOWAK, P. Über die Beeinflussung des Magnesium-Calcium-Verhältnisses im Urin und der Harnstabilität durch ein magnesiumhaltiges natürliches Mineralwasser bei Gesunden und Steinträgern. Diss. Würzburg 1961
114. ÖSTBERG, O. Studie über die Zitronensäureausscheidung der Menschen in normalen und pathologischen Zuständen. Skand. Arch. Physiolog. 62, 81 (1931)
115. ÖRSKOV, S. L. Untersuchungen über die Milchsäuremenge sowie über die Gesamtmenge der ätherlöslichen Säuren im Blut von Hunden bei verschiedener Nahrung. Skand. Arch. Physiol. 63, 213 (1932)
116. OPPENHEIMER, G. D., H. POLLACK Attempted solution of renal calculi by dietetic measures. J. amer. med. Ass. 108, 349 (1937)
117. ORTEN, J. M., A. H. SMITH On the Site of the Formation of Citric Acid in the Animal Organism. J. biol. Chem. 128, 101 (1939)
118. PARADE Hyperkalzämie und Niere. Z. Urol. 54, 161 (1961)
119. PFLEIDERER, G., K. DOSE Eine enzymatische Bestimmung der l (+)-Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase. Biochem. Z. 326, 436 (1955)

120. PHILIPPSBORN, V. Zur Harnsteinbildung aus der Sicht des Mineralogen.
Urol.int. 7, 28 (1958)
121. PIERACH, A. Wasserhaushalt und Harnsteinbildung.
Z.Urol. Sonderheft 1950, 135
122. PRIEN, E. L.,
B. S. WALKER Salicylamide and acetyls
Acid in recurrent Urolithiasis.
J. amer. med. Ass. 160, 355 (1956)
123. PUCHER, G. W.,
C. C. SHERMANN A method to determine smal amounts
of citric acid in biological material.
J. biol. Chem. 113, 235 (1936)
124. RAČIĆ, J. Beitrag zur Kenntnis der Nieren- und
Blasensteinkrankheit in Dalmatien.
Z. urol. Chir. 17, 127 (1925)
125. RANDALL, A.,
E. W. CAMPBELL Alkaline incruusted Cystitis.
J. Urol. 54, 573 (1937)
126. RAVICH, R. A. Relationship of Colloids to the surface
tension of urine.
Science, 117, 561 (1953)
127. ROMINGER, E.,
E. MÜLLER,
E. HEINZ Citronensäure und Rachitis.
Z. Kinderheilkunde, 65, 101, 637
(1948)
128. SCHADE, H. Zur Entstehung der Harnsteine.
Münch. med. Wschr. 56, 3, 1909
129. SCHEELE, K. Über spontane Verkleinerung von Nie-
rensteinen.
Z. Urol. 18, 528 (1924)
130. SCHNEIDER, E. Das primär und das sekundär aseptische
Nierensteinleiden.
Med. Klin. 33, 1089 (1937)
131. SCHMELZ, W. Z. Urol. 54, 231 (1961)
132. SCHOLZ, P.,
H. SCHMITZ,
T. BÜCHER,
J. O. LAMPEN Über die Wirkung vom Nystatin auf
Bäckerhefe.
Biochem. Z. 331, 71 (1959)

133. SCHULTHEIS, T. Die Entstehung von Harnsteinen als Folge der Änderung der Stabilität des Harnes.
Z. Urol. Sonderheft 1949, S. 86
134. SENGBUSCH, R. v.
A. TIMMERMANN Kristalline Vorstufen der Calcium-oxalatsteine im menschlichen Harn.
Dtsch. med. Wschr. 13, 501 (1958)
135. SHEAR, M. J.,
B. KRAMER Composition of Bone. V. Some Properties of Calcium Citrate.
J. biol. Chem. 79, 161 (1928)
136. SHERMANN, C. C.,
L. B. MENDEL,
A. H. SMITH The Citric Acid formed in animal Metabolism.
J. biol. Chem. 113, 247 (1936)
137. SHERMANN, C. C.,
L. B. MENDEL,
A. H. SMITH The Metabolism of orally administered Citric Acid.
J. biol. Chem. 113, 265 (1936)
138. SHIGEMATSU, S. Elektronenmikroskopische Betrachtungen über die Entstehung der Nierensteine.
Z. Urol. Sonderband 1958, S. 289
139. SHORR, E.,
A. R. BERNHEIM,
H. TAUSSKY The relation of urinary Citric Acid excretion to the menstrual cycle and the steroidal reproductive hormones.
Science 95, 606 (1942)
140. SMIDDY, F. G. Estimations of the Surface Tension of Human Urine and the Effect of Hyaluronidase.
Brit. J. Urol. 26, 270 (1954)
141. SNAPPER, I.,
BENDIEN, W. M.,
A. POLAK Observations on the formation and the prevention of Calculi.
Brit. J. Urol. 8, 337 (1936)
142. STAEBLER, W. Nierensteinrückfälle. Entstehung, Wachstum, Verhütung.
Z. Urol. 27, 624 (1933)
143. STAEMMLER, M. Die Entstehung der Nierensteine in morphologischer Sicht.
Med. Klinik 9, 343 (1959)

144. STRENGER, J.,
A. SUDMICHT Beiträge zur Prophylaxe der Nieren-
steinkrankheit.
Z. Urol. H. 1, S. 1 (1962)
145. STURM, A. Die Auswirkungen des zentral und peri-
pheren vegetativen Nervensystems auf
innere Erkrankungen.
Klin. Wschr. 25, 385 (1947)
146. SUBY, H. J. Dissolution of urinary calculi.
J. Urol. 68, 96 (1952)
147. SÜCKER Chem. Grundlagen der Nierensteinauf-
lösung. Der Urologe, H. 4, S. 205 (1962)
148. TAUPITZ, E.,
R. SCHWEISFURTH Weitere Untersuchungen zur Frage der
Löslichkeit von Calciumsalzen im Urin.
Klin. Wschr. 40, 115 (1962)
149. TAUPITZ, E.,
R. SCHWEISFURTH Über den bakteriellen Abbau der Citro-
nensäure im Urin und deren Einfluß auf
die Calciumsalzausfällung in vitro.
Klin. Wschr. 39, 1256 (1961)
150. TAUSSKY, H. H.,
E. SHORR A microcolorimetric method for the
determination of citric acid.
J. biol. Chem. 169, 1 3 (1947)
151. THANNHAUSER, S. J.,
E. KRAUSS Über eine degenerative Erkrankung
der Harnkanälchen (Nephrose) bei
Bence-Jone' scher Albuminurie mit
Nierenschwund.
Dtsch. Arch. klin. Med. 133, 183 (1920)
152. THUNBERG, T. Die Dehydrogenasenforschung der letz-
ten Jahre.
Ergebnisse der Enzymforschung, VII.
Bd., Akadem. Verlagsgesellschaft
m. d. H., Leipzig 1938. Herausgegeben
von F. F. Nord und R. Weidenhagen.
153. TRAUBE, J.,
K. SKUMBURDIS
v. GOLDBERG Beitrag zum Problem der Nierenstein-
bildung.
Münch. med. Wschr. 1932/II, S. 1083
154. TZSCHIRNTSCH, K. Ist die Frage der medikamentösen Auf-
lösung von Phosphatsteinen in den
menschlichen Harnwegen gelöst?
Z. Urol. 32, 520 (1938)

155. UEBEL, H. Histologische Probleme der formalen
Steingenese.
Urol.int. 7, 113 (1958)
156. ÜBELHÖR Z.Urol. 54, 627 (1961)
157. ULTZMANN, R. Die Harnconcretionen des Menschen
und die Ursachen ihrer Entstehung.
Wien 1882, Toeplitz und Deuticke.
158. UNGER, V. Nephrokalzinose und Steinbildung in
ihren Beziehungen zu Störungen des
Kalkstoffwechsels.
Z.Urol. 51, 69 (1958)
159. VAHLENSIECK, W. Beiderseitige Nierenbeckenausguß-
steine.
Ärztl. Wschr. 14, 228 (1959)
160. VERMEULEN, C.W.
R.GRETZ,
H.D.RAGINS,
W.J.GROVE Experimental Urolthiasis IV.
Prevention of Magnesium-Ammonium-
Phosphate calculi by reducing the Magne-
sium intake by feeding an Aluminium gel.
J.Urol. 66,6 (1951)
161. VOIT, E.,
H.H.HIRSCH Versuche zur Stabilisierung des Harns
mit körperfermiden harnfähigen Schutz-
kolloiden.
Z.Urol. 47, 539 (1954)
162. van der VUURST de
VRIES, J.H.J. aus Handbuch der Urologie. Editores
C.E.Alken, V.W.Dix, H.M.Weyrauch,
E.Wildbolz. Band X, S.174, S.173
Springer Verlag 1961
163. WARBURG, O. Über die Entstehung der Krebszellen.
Die Naturwiss. 42, 401 (1955)
164. WAWERSIK, F. Gedanken zur Dystrophielehre Speranskys.
Dtsch.med.Rundschau, 2, 175 (1948)
165. WITTGENSTEIN, A.,
A.GAEDERTZ Biochem. Z. 187, 137 (1927)
166. WOHLZOGEN, F.X.,
W.BRANDSTETTER Beeinflussung von Harnsedimenten durch
Hyaluronsäure.
Wien.klin.Wschr. 65, 227 (1953)

167. WOLCOTT, G. H., A colorimetic Method for the Deter-
P. D. BOYER mination of Citric Acid in Blood and
 Plasma.
 J. biol. Chem. 172, 729 (1948)
168. YARBRO, C. L. The Influence of the diet on uronary
 Citrate exretion.
 J. Urol. 75, 216 (1956)
169. ZINNER Die Zitronenkur als erfolgreiche
 Therapie bei einem Fall von Urat-
 steinen.
 Z. Urol. 55, 103 (1962)

LEBENS LAUF

Am 5. Dezember 1939 wurde ich als erster Sohn des Dr. Ing. Erich Rager und seiner Ehefrau Lina, geb. Rietli, in Ludwigshafen/Rhein geboren. Mein Vater fiel 1945 in Frankreich. Von 1945-1949 besuchte ich die Volksschule in Ober- und Niederlustadt/Pfalz, anschließend die Oberrealschule Landau/Pfalz bis 1952. Im folgenden besuchte ich das naturwissenschaftliche Gymnasium in Ludwigsburg/Württ., wohin meine Mutter 1952 gezogen war. Dort legte ich 1958 die Reifeprüfung ab.

Meinem Wunsche gemäß immatrikulierte ich mich an der Universität Tübingen für das Fach Medizin, wo ich nach zwei Semestern das naturwissenschaftliche Vorexamen ablegte. Nach weiteren drei Semestern an der Universität München bestand ich dort das ärztliche Vorexamen. Im folgenden setzte ich das Medizinstudium an den Universitäten in München, Kiel, Würzburg und Tübingen fort. An der Universität Tübingen bestand ich im Sommer 1964 die Ärztliche Prüfung.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Klaus Rager

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 5 41 43